Électrophysiologie cardiaque

D. Babuty, J. Argibay, S. Hatem

La contraction du myocarde est déclenchée par un signal électrique ou potentiel d'action qui prend naissance dans le tissu nodal et se propage de façon ordonnée à l'ensemble du muscle cardiaque. Le potentiel d'action correspond à un changement de potentiel membranaire provoqué par une succession de mouvements ioniques à travers la membrane cellulaire. Ces mouvements d'ions se font dans des structures spécialisées, les canaux ioniques, et se traduisent par des courants électriques. Le développement des méthodes électrophysiologiques telles que l'électrocardiogramme, les microélectrodes et plus récemment la technique du patch clamp a permis d'enregistrer l'activité électrique cardiaque globale, puis le potentiel d'action et les courants électriques au niveau cellulaire et canalaire. Ces courants sont classés en courants dépolarisant et repolarisant ; les premiers sont représentés principalement par I_{Na} *et* $I_{Ca,\ L}$*, les seconds par les courants potassiques. Chaque courant se caractérise par ses propriétés biophysiques intimement liées à la structure biochimique du canal traversé. La structure des canaux ioniques, la relation structure-fonction ainsi que les gènes codant les protéines canalaires ont été identifiés grâce au développement de la biologie moléculaire et de la génétique. La confrontation des résultats expérimentaux avec les données cliniques et génétiques améliore les connaissances physiopathologiques de certains syndromes électrocardiographiques et d'arythmies cardiaques tels que le syndrome du QT long.*

© 2008 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Cœur ; Électrophysiologie ; Potentiel d'action ; Canaux ioniques ; Patch clamp ; Conduction

Plan

- **Introduction** 1
- **Potentiel** 2
  - Origine du potentiel de repos 2
  - Modèle théorique 2
  - Application à la cellule 3
  - Potentiel d'action 3
- **Méthodes d'enregistrement de l'activité électrique du cœur** 4
  - Microélectrodes de verre intracellulaires 4
  - Électrodes de contact et électrodes de succion 4
  - Techniques de potentiel imposé ou « voltage clamp » 5
  - « Patch clamp » 5
- **Courants transmembranaires et potentiel d'action ventriculaire** 7
  - Courants dépolarisants 7
  - Courants repolarisants 8
  - Hétérogénéité électrophysiologique ventriculaire 9
- **Sous-unités associées aux canaux ioniques** 10
  - Sous-unités β intracytosoliques des canaux potassiques Kv 10
  - Sous-unités β transmembranaires, MinK et MiRP 10
  - Protéines chaperonnes des canaux potassiques Kv 10
  - Protéines d'accrochage et d'échafaudage 10
- **Courants transmembranaires et potentiel d'action auriculaire** 10
- **Activité spontanée cardiaque** 11
  - Tissu nodal 11
  - Nœud sinusal 11
  - Nœud auriculoventriculaire 13
  - Réseau de Purkinje 13
- **Propagation de l'excitation** 13
  - Propagation continue 13
  - Propagation discontinue - Anisotropie 14
- **Apports de la biologie et génétique moléculaires à l'électrophysiologie cardiaque** 15
- **Conclusion** 16

Introduction

La principale fonction physiologique du muscle cardiaque est de nature contractile afin d'assurer un débit sanguin adapté aux besoins de l'organisme. Cette fonction contractile du myocarde est intimement liée aux propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques : en effet, l'activité électrique précède et déclenche l'activité contractile de la cellule cardiaque (Fig. 1). L'excitation électrique de la cellule par un brusque changement de potentiel ou potentiel d'action s'accompagne d'une entrée importante de calcium dans la cellule qui provoque directement ou indirectement l'augmentation de la concentration de calcium libre cytoplasmique. Ce calcium libre se fixe aux protéines contractiles provoquant leur contraction. Cette séquence d'événements est communément appelée couplage excitation-contraction.

Au sein du myocarde toutes les cellules n'ont pas les mêmes propriétés, certaines sont spécialisées dans l'automaticité et la propagation de l'activité électrique alors que d'autres ont principalement une fonction contractile. La distribution

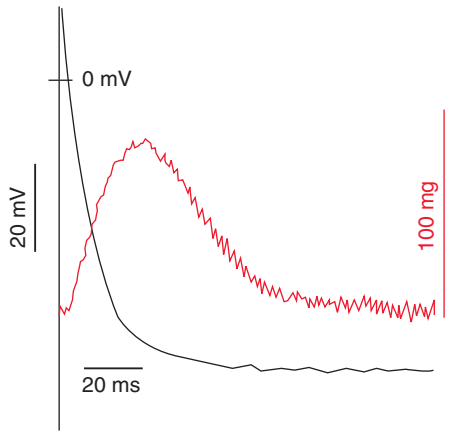

Figure 1. Couplage excitation-contraction. Enregistrement simultané du potentiel d'action (noir) et de la force développée (rouge) par un papillaire de ventricule droit de rat. La contraction du papillaire est déclenchée par le potentiel d'action. Conditions expérimentales : fréquence de stimulation 2,5 Hz, contraction isométrique, pH 7,4, température 37 °C.

organisée de ces différentes cellules au sein des quatre cavités cardiaques concourt à une contraction séquentielle et synchrone du myocarde qui optimise le débit sanguin.

Les propriétés électrophysiologiques de la cellule cardiaque relèvent en grande partie de la perméabilité de la membrane plasmique aux ions. Cette membrane, faiblement perméable aux ions, est munie de structures protéiques transmembranaires qui permettent le passage des ions. Trois catégories de protéines sont impliquées : les pompes ioniques qui consomment de l'adénosine triphosphate (ATP) (pompe Na-K par exemple), les systèmes d'échange (échangeur Na-Ca par exemple) et les canaux ioniques (canaux sodiques par exemple) quantitativement les plus importants. Le transport des ions est dit « actif » (avec consommation d'énergie) dans les pompes car il s'effectue contre le gradient de concentration. Les échangeurs ne consomment pas directement l'énergie provenant de l'hydrolyse de l'ATP. Finalement, dans les canaux ioniques les ions traversent la membrane une fois le canal ouvert et dans la direction de leur gradient électrochimique. Dans tous les cas, si le passage transmembranaire d'une espèce ionique (anion ou cation) n'est pas compensé par le passage d'un ion de charge opposée, ceci se traduit par un courant électrique mesurable. Le développement de méthodes d'enregistrement de ces courants a permis d'identifier un grand nombre de canaux ioniques, mais aussi différents échangeurs et pompes présents dans la membrane de la cellule cardiaque et de préciser pour chacun leurs caractéristiques biophysiques et leurs rôles physiologiques. Le fonctionnement de ces protéines de transport ionique est modulé de manière directe ou indirecte par un autre type de protéines membranaires, les récepteurs, sur lesquels viennent se fixer les neurotransmetteurs.

L'étude pharmacologique des protéines-canal et plus récemment la connaissance de leur structure moléculaire ont permis d'avoir une idée précise du fonctionnement et de l'organisation de ces gros complexes protéiques et du rôle des différentes sous-unités qui les composent. En clinique humaine, cette connaissance des canaux a permis d'identifier les relations entre arythmies complexes et les mutations des gènes des sous-unités des canaux.

■ Potentiel

Origine du potentiel de repos

Toutes les cellules vivantes ont leur cytoplasme séparé de l'environnement par une bicouche lipidique qui a le rôle d'une barrière physique et fonctionnelle. Le cytoplasme contient des protéines chargées négativement, des polyphosphates et d'autres substances ionisées qui ne peuvent traverser la membrane

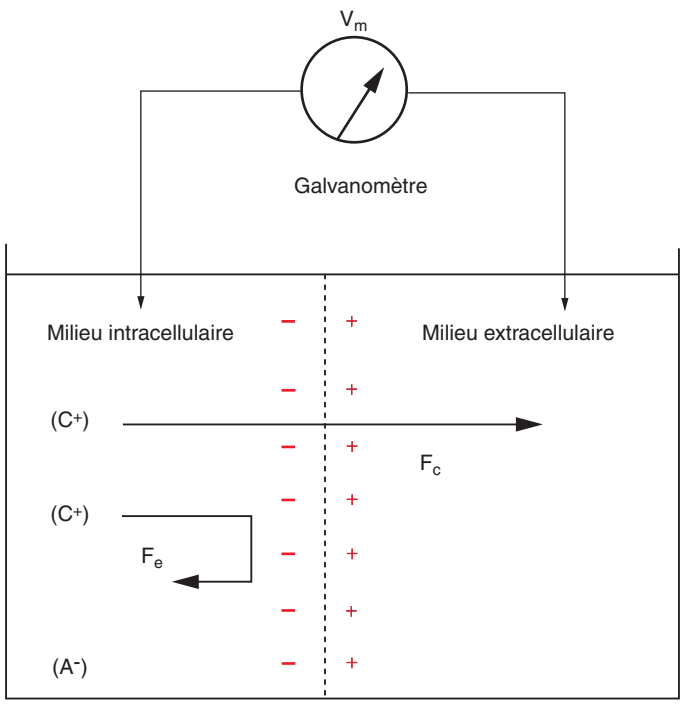

Figure 2. Modèle théorique de membrane et origine du potentiel de repos. Une membrane biologique semi-perméable aux cations sépare deux compartiments dont les concentrations ioniques en cations (C^+) et anions (A^-) sont différentes : les concentrations à gauche sont plus élevées. Les cations subissent deux forces opposées : une force chémomotrice (F_c) qui tend à déplacer le cation vers le milieu extracellulaire, et une force électromotrice (F_e) qui ramène les cations dans le milieu intracellulaire. La perméabilité de la membrane aux cations entraîne ainsi une séparation de charge jusqu'à ce que le gradient de concentration équilibre le gradient électrique ($F_e = F_c$). V_m : potentiel de membrane.

cellulaire. À l'inverse, les ions (par exemple K^+, Cl^-) et l'eau qui se trouvent dans le cytoplasme et dans le compartiment extracellulaire sont capables de traverser plus ou moins facilement la membrane cellulaire. Pour chaque espèce ionique, la concentration dans le cytoplasme et dans le milieu extracellulaire est différente mais, selon le principe de l'électroneutralité, chaque compartiment (intra- et extracellulaire) doit avoir autant de charges positives que de charges négatives. Dans le cas de la cellule vivante, la perméabilité de certaines espèces ioniques conduit à l'apparition d'une différence de potentiel, le potentiel de membrane Vm, entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.

Modèle théorique

L'établissement d'une différence de potentiel à travers une membrane biologique est mieux compris à l'aide du concept de potentiel d'équilibre. Dans le modèle de la Figure 2, une membrane semi-perméable sépare deux compartiments dont les concentrations d'un cation (C^+) et d'un anion (A^-) sont plus importantes dans le compartiment de gauche. La perméabilité de la membrane aux cations conduit à une séparation de charges et au développement d'une différence de potentiel qui s'oppose au passage ultérieur du cation. À l'équilibre, ce gradient électrique arrive à annuler la diffusion du cation selon son gradient de concentration et le flux ionique s'arrête. Il est important de signaler que le passage de quelques particules ioniques suffit pour développer ce potentiel d'équilibre, si bien que la concentration ionique de chaque compartiment peut être considérée comme invariable. Le potentiel alors mesuré est le potentiel d'équilibre pour l'ion perméable considéré (E_{ion}) qui peut être calculé par l'équation de Nernst :

gradient électrique = gradient chimique

$$zE_{ion}F = RT \log [ion]_{ext}/[ion]_{int}$$

$$E_{ion} = RT/zF \log [ion]_{ext}/[ion]_{int}$$

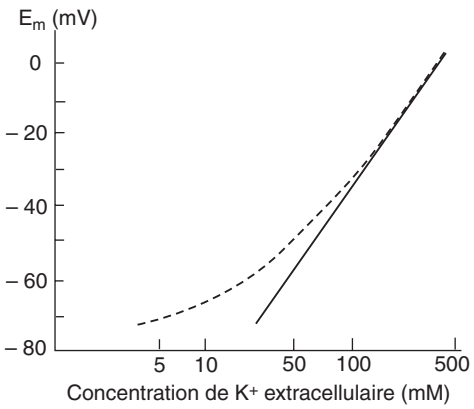

Figure 3. Évolution du potentiel de membrane de repos (E_m) en fonction de la concentration en potassium du milieu externe. Comparaison des résultats expérimentaux (ligne hachurée) et théoriques (ligne pleine). Pour des concentrations faibles, la courbe expérimentale s'écarte de la courbe théorique, d'autres cations participant à la genèse du potentiel de repos (d'après Hodgkin).

où z est l'électrovalence de l'ion, F la constante de Faraday, R la constante des gaz parfaits et T la température absolue. À 25 °C et pour un ion monovalent :

$$E_{ion} = 59 \log [ion]_{ext}/[ion]_{int}$$

À partir de cette équation, les potentiels d'équilibre des différents ions peuvent être calculés selon leurs concentrations dans le cytoplasme et dans le milieu extracellulaire (proches des concentrations dans le sang). Par exemple dans les cellules cardiaques $[Na^+]_{int}$ = 5–10 mM, $[K^+]_{int}$ = 140 mM, $[Na^+]_{ext}$ = 145 mM, $[K^+]_{ext}$ = 4–5 mM, ce qui donne approximativement E_{Na} = +60 mV et E_K = –90 mV.

Application à la cellule

Dans le développement théorique décrit ci-dessus, le potentiel est développé par l'espèce ionique perméante. Dans la cellule cardiaque, la valeur expérimentale du potentiel de membrane au repos (entre –70 et –80 mV selon le type cellulaire) est proche du potentiel d'équilibre des ions potassium (E_K) ce qui est en accord avec une haute perméabilité de la cellule à ce cation. L'anion imperméant du modèle théorique est représenté par les protéines et autres composantes imperméables du cytoplasme. Cependant, si l'on compare les résultats théoriques aux résultats expérimentaux, les valeurs du potentiel de membrane mesurées divergent des valeurs théoriques pour les concentrations faibles (physiologiques) de potassium extracellulaire (Fig. 3), démontrant l'intervention d'autres ions dans la genèse du potentiel de membrane. Les valeurs expérimentales sont positives par rapport aux prédictions théoriques, dans la direction du potentiel d'équilibre du sodium (E_{Na}), indiquant une perméabilité de la membrane à ce cation au repos. Même si elle est faible, cette perméabilité au sodium est néfaste pour la cellule car elle conduirait d'une part à la dissipation du potentiel de membrane (et donc à la perte de l'excitabilité) et d'autre part à la lyse cellulaire liée à une entrée d'eau dans la cellule due au gradient osmotique créé par le sodium. L'existence au repos d'un mécanisme actif d'extrusion du Na^+ (la pompe Na^+/K^+) évite ces conséquences négatives de la perméabilité membranaire au sodium. Le fonctionnement de la pompe, avec consommation d'énergie par l'hydrolyse d'ATP, stabilise la cellule dans un état ressemblant à la situation d'équilibre décrite dans le modèle théorique ci-dessus.

La membrane cellulaire est aussi plus ou moins perméable à d'autres espèces ioniques (Cl^-, HCO^{3-}) et son potentiel de membrane Vm est alors calculé avec l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz en affectant un coefficient de perméabilité (P) à chaque ion :

$$V_m = RT/zF \log \Sigma P_{ion} [ion]_{ext}/\Sigma P_{ion} [ion]_{int}$$

D'après le modèle théorique, chaque espèce ionique perméante a tendance à établir son potentiel d'équilibre et le potentiel de membrane résultant (V_m) se déplace dans la direction du potentiel d'équilibre de l'espèce ionique de plus haute perméabilité. Pour des concentrations de potassium et de sodium constantes, le potentiel de repos est déterminé par le rapport P_{Na+}/P_{K+}, c'est-à-dire la perméabilité relative de la membrane aux ions sodiques et potassiques.

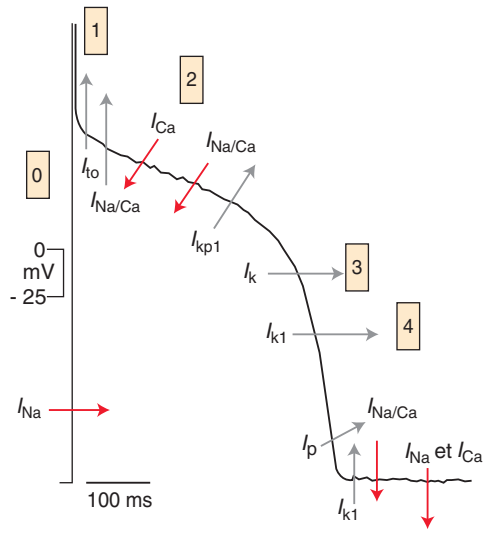

Figure 4. Enregistrement d'un potentiel d'action ventriculaire de cobaye par une micropipette de verre. Les différentes phases du potentiel d'action sont notées de 0 à 4 en orange et les différents courants ioniques participant au potentiel d'action sont représentés par une flèche grisée pour les courants entrants et rouge pour les courants sortants. I_{Na} : courant entrant sodique ; I_{to} : courant sortant transitoire (en pratique absent dans le ventricule de cobaye) ; I_{Ca} : courant calcique de type L ; I_{kp1} : courant potassique de plateau ; I_K : courant potassique retardé ; I_{K1} : courant potassique à rectification entrante ; $I_{Na/Ca}$: courant d'échange sodium/calcium ; I_p : courant de pompe.

Le potentiel de repos est parfois interprété comme dû à l'établissement d'un équilibre de Gibbs-Donnan : par exemple $[Na^+]_{ext} = [K^+]_{int} + [Na^+]_{int}$. Dans cet équilibre, tous les ions diffusibles sont en équilibre, ce qui n'est pas le cas, comme nous venons de le voir, pour le K^+ et le Na^+ (mais aussi pour le Ca^{2+} et le H^+). Le potentiel de membrane établi selon l'équilibre de Gibbs-Donnan serait de moins de –20 mV, alors que le potentiel de repos est toujours de quelques dizaines de millivolts. Finalement, une cellule en équilibre de Gibbs-Donnan développerait une pression osmotique accompagnée de variations importantes de volume cellulaire.

Potentiel d'action

Les cellules cardiaques sont des cellules excitables, c'est-à-dire qu'elles sont capables de générer un signal électrique en réponse à une stimulation d'intensité suffisante. Dans le cœur cette réponse est le potentiel d'action (Fig. 4). Sous l'influence d'une excitation, la perméabilité membranaire ionique change et le potentiel de membrane V_m tend à se rapprocher du potentiel d'équilibre de l'ion considéré. La force électromotrice de chaque ion, définie par la différence entre le potentiel de membrane et le potentiel d'équilibre de l'ion ($V_m - E_{ion}$), gouverne le mouvement de l'ion considéré à travers la membrane cellulaire qui se traduit par un courant obéissant à la loi d'Ohm,

$$I = V/R = g\ V$$

où V est la différence de potentiel, R la résistance et g la conductance. Dans une membrane biologique, la conductance (l'inverse de la résistance) d'un ion peut être considérée comme équivalente, du point de vue électrique, à sa perméabilité. Pour un courant ionique :

$$I_{ion} = g_{ion} (V_m - E_{ion})$$

où I_{ion} est le courant généré par le mouvement des ions avec une conductance (g_{ion}) et une force électromotrice ($V_m - E_{ion}$) données.

Un courant entrant (entrée de cations dans la cellule) provoque une perte de la polarisation négative de repos ou

dépolarisation. À l'inverse, un courant sortant (sortie de cations de la cellule) est hyperpolarisant. Par exemple, pour le courant sodique de la phase initiale du potentiel d'action :

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na})$$
$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - 60)$$

si les valeurs de V_m sont plus négatives que +60 mV, le courant I_{Na} est négatif et entrant. Le potentiel qui annule le courant (+60 mV pour Na^+) est son potentiel d'inversion (V_{inv}).

Dans toutes les cellules excitables, la perméabilité (et donc la conductance) de la membrane pour chaque type d'ion est régulée par des protéines transmembranaires appelées canaux ioniques sélectifs pour chaque ion. Pour un canal très sélectif, le potentiel d'inversion est très proche du potentiel d'équilibre de l'espèce ionique perméante. Ainsi la détermination de V_{inv} sert à estimer la sélectivité d'un canal ionique.

Après une excitation, la membrane de la cellule cardiaque est donc le siège d'une succession d'ouvertures et de fermetures de canaux ioniques différents générant le potentiel d'action (Fig. 4). Comme nous l'avons mentionné, les concentrations des ions ne varient pas significativement lors des variations transitoires du potentiel de membrane. Cependant, l'excitation répétitive de la cellule cardiaque pourrait arriver à modifier ces concentrations. Les systèmes d'échange (échangeur Na^+/Ca^{2+}) et les pompes ioniques (pompe Na^+/K^+) rétablissent les gradients de concentration ionique permettant la répétition de l'activité électrique.

■ Méthodes d'enregistrement de l'activité électrique du cœur

Différentes méthodes ont été créées pour enregistrer l'activité électrique du cœur. La plus ancienne (Einthovein 1903) est l'électrocardiogramme qui enregistre l'activité électrique globale du cœur (oreillettes, ventricules et leur séquence) à l'aide de plusieurs électrodes placées à la surface du corps et reliées à un galvanomètre. Quelques dizaines d'années plus tard, vers 1950, sont apparus les premiers enregistrements de l'activité électrique d'une cellule (potentiel d'action) à l'aide de microélectrodes ou d'un groupe de cellules (potentiel d'action monophasique) à l'aide d'électrodes de succion. Au début des années 1980, l'enregistrement des courants ioniques dans une cellule cardiaque isolée et même de l'activité d'un seul canal transmembranaire a été possible avec la méthode du *patch clamp*.

Microélectrodes de verre intracellulaires

L'utilisation de microélectrodes de verre remplies d'une solution saline (KCl à 3 M) dont l'extrémité très fine (< 1 µm) permet d'empaler, sans trop léser la membrane, une seule cellule cardiaque au sein d'une préparation multicellulaire et d'effectuer un enregistrement intracellulaire de l'activité électrique. La microélectrode est reliée à un préamplificateur qui enregistre les variations de potentiel, de part et d'autre de la membrane, visualisées sur un écran d'oscilloscope ou d'ordinateur après digitalisation du signal [1]. Les variations de potentiel enregistrées caractérisent le potentiel d'action, dont un exemple est montré sur la Figure 4. Il comprend quatre phases successives : une phase rapide (phase 0) de dépolarisation amenant le potentiel de membrane à +30 mV, une courte phase de repolarisation (phase 1) suivie d'un plateau prolongé aux alentours de 0 mV (phase 2), puis une phase de repolarisation (phase 3) qui ramène le potentiel de membrane à la valeur du potentiel diastolique de repos négatif (–80 mV). Durant une partie du potentiel d'action la cellule n'est pas excitable, cet intervalle de temps est la période réfractaire. La Figure 5 illustre la réponse ventriculaire à un extrastimulus délivré à différents moments du cycle cardiaque : l'intervalle S1S2 le plus long non suivi de réponse ventriculaire définit la période ventriculaire absolue, l'intervalle S1S2 le plus court suivi d'une réponse ventriculaire définit la période ventriculaire relative.

Selon le site d'enregistrement du potentiel d'action, celui-ci change de forme et de caractéristiques physiques (Fig. 6). Ces différences sont à rattacher à l'hétérogénéité des courants

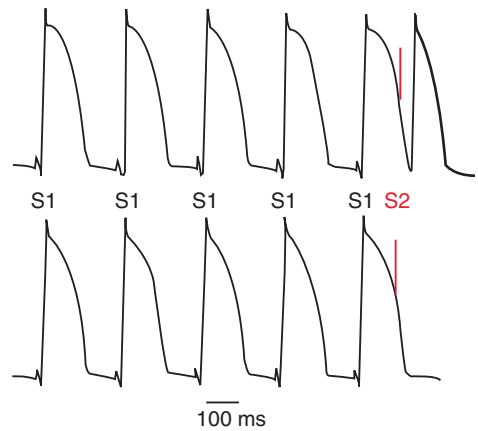

Figure 5. Enregistrement de potentiel d'action monophasique (MAP) à l'aide d'une électrode de succion et détermination de la période réfractaire du ventricule droit selon la méthode de l'extrastimulus. Un train de stimulation est délivré à 250 coups/min (intervalle S1-S1 = 240 ms) suivi d'un extrastimulus S2. L'intervalle S1-S2 est progressivement raccourci. Sur le tracé du haut, S1-S2 est l'intervalle le plus court suivi d'un MAP définissant la période réfractaire relative (S1-S2 = 120 ms). Sur le tracé du bas, S1-S2 est l'intervalle le plus long non suivi d'un MAP définissant la période réfractaire absolue (S1-S2 = 115 ms). Enregistrement effectué sur cœur de cobaye isolé et perfusé avec une solution de Krebs (température 37 °C, pH 7,4, pression de perfusion 90 mmHg).

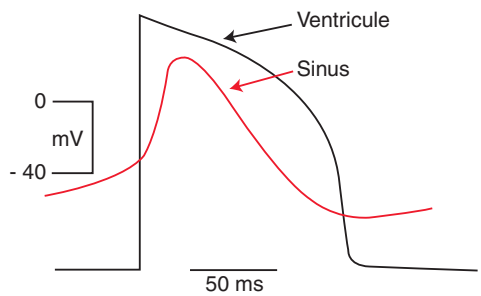

Figure 6. Hétérogénéité des potentiels d'action au sein du myocarde. Simulation d'un potentiel d'action ventriculaire et du nœud sinusal à l'aide du logiciel OxSoft Heart V4.8. Le potentiel d'action ventriculaire (noir) est une réponse de type rapide alors que le potentiel d'action sinusal (rouge) est une réponse de type lent. Cycle de simulation 275 ms.

ioniques au sein des différentes structures du cœur. Grossièrement on oppose les cellules à réponse rapide (phase 0 dépendante du courant sodique) des oreillettes et des ventricules aux cellules à réponse lente (phase 0 dépendante du courant calcique) du nœud sinusal et du nœud auriculoventriculaire (Fig. 6).

Électrodes de contact et électrodes de succion

L'un des problèmes techniques rencontrés avec les microélectrodes de verre est la stabilité de l'enregistrement. En effet, la cellule empalée avec la microélectrode est rapidement endommagée par les battements du tissu qui accompagnent chaque potentiel d'action. Pour parer à cela, il a été développé des électrodes de succion ou de contact beaucoup plus stables mais qui enregistrent l'activité électrique simultanée de plusieurs cellules. Contrairement à la technique de la microélectrode, l'enregistrement est extracellulaire. Le signal ainsi capté est un potentiel de lésion proche du potentiel de repos et un potentiel d'action monophasique (MAP) dont l'amplitude est nettement plus petite que celle d'un potentiel d'action classique [2]. Cette technique a ses limites notamment l'absence de renseignement sur la valeur absolue de la vitesse de conduction (V_{max}), du potentiel de repos et sur l'amplitude du potentiel d'action, mais elle est intéressante pour l'étude de la durée du potentiel d'action sur cœur isolé ou in vivo chez l'animal et l'homme

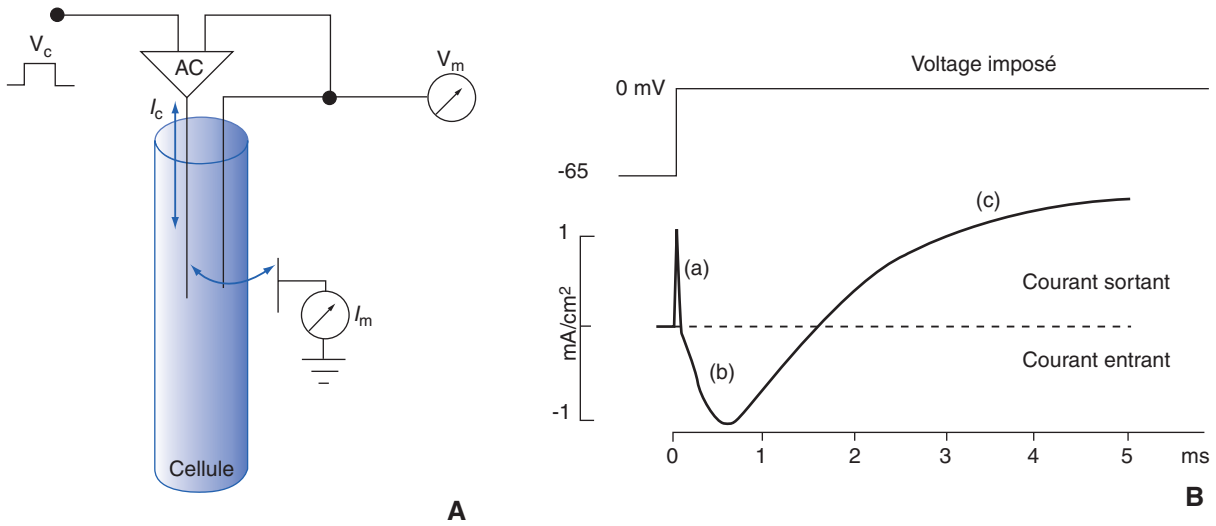

Figure 7. Technique du potentiel imposé.
A. Principe : le potentiel de membrane (V_m) est enregistré et comparé au potentiel commande (V_c) que l'on souhaite imposer à la membrane. L'amplificateur de contrôle (AC) envoie un courant (I_c) proportionnel à la différence ($V_m - V_c$), qui passe par la membrane et modifie V_m dans le sens de l'approcher de V_c. Le courant de membrane passe par les canaux ioniques. Son enregistrement (I_m) permet l'étude du courant ionique qui traverse la membrane à la valeur de potentiel imposée.
B. Courant global obtenu en imposant un potentiel de membrane à 0 mV (axone de calmar). Les trois composantes du courant global sont un courant capacitif (a), un courant entrant (b) et un courant sortant (c).

(Fig. 5). Une alternative consiste à utiliser des colorants dont la couleur est sensible au potentiel de membrane (*voltage sensitive dyes*). On peut ainsi enregistrer simultanément un grand nombre de MAP et analyser la dispersion de la dépolarisation et de la repolarisation au niveau de l'épicarde [3].

Techniques de potentiel imposé ou « voltage clamp »

La compréhension des mécanismes responsables des variations de potentiel de membrane à l'origine du potentiel d'action dérive des expériences de voltage imposé ou *voltage clamp*. L'étude des courants ioniques traversant la membrane à un potentiel donné nécessite le contrôle du potentiel à une valeur fixe sans que le potentiel d'action puisse se déclencher.

Principe du voltage imposé

La technique de potentiel imposé consiste à maintenir le potentiel de membrane constant, en injectant un courant qui est proportionnel à la différence entre le potentiel de membrane de la cellule (V_m) et le potentiel commande (V_c) que l'on souhaite imposer pour obtenir et étudier un courant ionique (Fig. 7). Ce courant macroscopique est uniquement dû aux mouvements d'ions transmembranaires. La Figure 7 illustre le courant global obtenu en imposant un potentiel de membrane à 0 mV qui se compose successivement d'un courant sortant capacitif (a) de nature potassique, d'un courant sodique entrant (b) suivi d'un courant potassique sortant (c). Par définition, les courants portés par des cations et dirigés vers le bas (négatifs) sont des courants entrants dépolarisants et les courants dirigés vers le haut (positifs) sont des courants sortants repolarisants et inversement pour les courants portés par des anions.

Pour certaines études, c'est le courant qui est imposé et le potentiel mesuré : on parle de courant imposé ou *current clamp*.

Variations de la technique du voltage imposé

La technique du potentiel imposé qui nécessite l'introduction de deux électrodes dans la cellule est difficilement applicable à de petites cellules comme les cardiomyocytes. D'autres méthodes ont été développées dans les années 1960 et 1970 pour pallier à cette difficulté. La méthode du *double sucrose gap* par exemple, applicable à des préparations multicellulaires, permet un contrôle assez juste du potentiel mais la valeur réelle du potentiel de membrane reste inconnue. Une autre méthode utilise deux microélectrodes à la place des électrodes intracellulaires, mais le courant injecté est insuffisant et le contrôle de potentiel imparfait.

« Patch clamp »

L'utilisation du potentiel imposé pour des petites cellules a été rendue possible suite au développement de la technique du *patch clamp* par Hamill en 1981 [4]. Cette méthode utilise une seule microélectrode, fortement scellée à la membrane cellulaire pour mesurer le potentiel, injecter du courant dans la cellule et enregistrer les courants transmembranaires. La possibilité d'utiliser cette technique dans des préparations de taille très réduite a permis son application à des fragments de la membrane cellulaire (*patches*), ouvrant ainsi la possibilité d'interroger un canal ionique isolé (courant élémentaire).

Principe du « patch clamp »

Il s'agit d'isoler électriquement une partie infime de la membrane cellulaire à l'aide d'une pipette de verre dépoli très fine appliquée sur la membrane. Le contact très étroit entre la pipette et la membrane (évalué par la résistance de contact de l'ordre de 10^{10} Ω) rend possible la mesure de courants inférieurs à 0,2 pA (Fig. 8).

La plupart des études de *patch clamp* sont réalisées sur cellules isolées. Différentes configurations sont possibles [5] qui permettent à l'expérimentateur d'étudier soit le courant global ou macroscopique, provenant de toute la population des canaux ioniques activés dans une cellule pour un potentiel donné, soit le courant élémentaire ou microscopique, conséquence de l'activité d'une protéine-canal.

Résultats

Courants microscopiques

Développée plus récemment du point de vue historique, l'analyse du courant microscopique ou élémentaire est conceptuellement plus accessible. En effet, la description d'un canal ionique isolé à l'aide de la technique du *patch clamp* consiste à mesurer la conductance, la sélectivité ionique et la probabilité d'ouverture du canal considéré.

Suite à une dépolarisation, un canal ionique bascule de l'état fermé (F) à l'état ouvert (O) :

$$F \Leftarrow \Rightarrow O$$

La conductance élémentaire du canal à l'état ouvert est déduite du courant élémentaire mesuré en fonction du potentiel

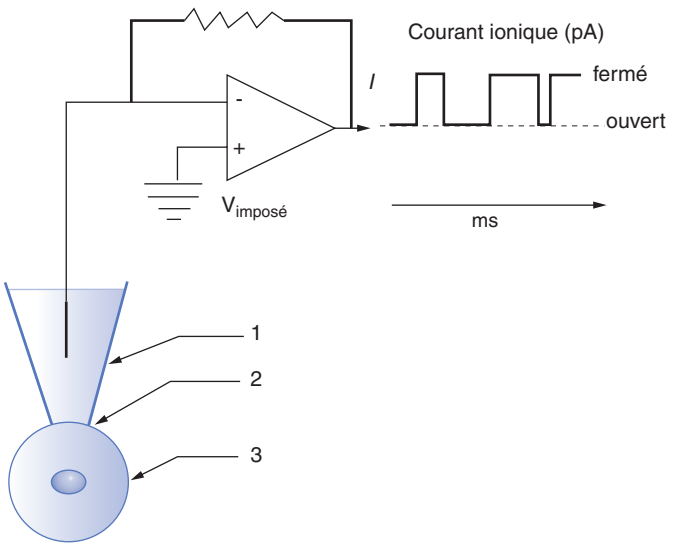

Figure 8. Technique du *patch clamp*. Dans la configuration de base (*cell attached*), la pipette est déposée sur la cellule et la membrane cellulaire est aspirée à l'intérieur de l'électrode. Le potentiel de la membrane est maintenu à un voltage imposé ($V_{imposé}$), le courant ionique (*I*) traversant la membrane sous la pipette est enregistré simultanément. Les grandes déflections négatives du tracé situé en haut à droite représentent les sauts de courants transitoires dus à l'ouverture des canaux ioniques. Par définition les courants dirigés vers le bas sont de nature entrante et les courants dirigés vers le haut sont de nature sortante. 1. Pipette ; 2. contact électrique R > 10^{10} Ω ; 3. cellule.

de membrane (i = γ [E_m – $E_{Équilibre}$], γ étant la conductance élémentaire). Si la perméabilité du canal à l'état ouvert est une constante, la conductance γ l'est aussi et la relation entre le courant i et la force électromotrice (E_m – $E_{Équilibre}$) est une ligne droite. Lorsque la relation courant-potentiel n'est plus une droite (γ n'est pas une constante), on dit que le canal rectifie dans le sens entrant ou sortant. La rectification traduit le fait que le canal ne subit pas seulement l'effet de la force électromotrice mais que la perméabilité de la protéine-canal est modulée par un autre paramètre tel que la concentration ionique intracellulaire ou encore la présence de particules intracellulaires qui bloquent le canal.

À partir de la courbe courant-voltage, la sélectivité du canal ionique est définie en mesurant la valeur du potentiel d'inversion du courant (V_{inv}). À ce potentiel, le courant est nul et théoriquement, pour un canal strictement sélectif V_{inv} correspond au potentiel d'équilibre de l'espèce ionique qui traverse le canal ($E_{Équilibre}$), calculé à l'aide de l'équation de Nernst. Les différences entre la valeur expérimentale de V_{inv} et la valeur théorique $E_{Équilibre}$ dénoncent une perméabilité du canal à une autre espèce ionique et permettent de calculer sa sélectivité.

Le second niveau d'analyse consiste à déterminer la probabilité globale d'ouverture du canal et la distribution statistique des intervalles de temps d'ouverture et de fermeture. Pour cela on mesure la fraction du temps passé à l'état ouvert du canal considéré.

La technique du *patch clamp* est utile à l'étude du contrôle biochimique des canaux ioniques que l'on divise en trois grandes catégories : les canaux dont l'activité est contrôlée par un facteur physique (par exemple le potentiel de membrane), ceux contrôlés par un agent chimique (par exemple le calcium, l'adénosine monophosphate [AMP] cyclique) et ceux dépendants d'un facteur physique et chimique. Le *patch clamp* permet d'analyser le couplage entre canal ionique et stimuli externes. Certains canaux ioniques qui nécessitent un second messager entre le canal ionique et le récepteur membranaire sont facilement identifiables en configuration « cellule attachée ». L'application directe de l'agoniste du canal ionique dans la pipette n'active pas celui-ci. De même la technique du *patch clamp* différencie facilement les canaux ioniques dont le couplage requière une protéine intermédiaire. La configuration *inside-out* a permis ainsi de démontrer l'implication de protéines intermédiaires sensibles à la guanosine triphosphate intracellulaire.

Courants globaux ou macroscopiques

En faisant varier le voltage imposé, le gradient électrochimique (modifications de la concentration extracellulaire des ions) et en utilisant des agents bloqueurs des canaux tels que la tétrodotoxine pour le canal sodique ou le tétraéthylammonium pour le canal potassique, une véritable dissection des courants ioniques provenant d'une cellule entière est possible.

Chaque type de courant est ainsi défini par une courbe courant-potentiel, une courbe d'activation, d'inactivation et des constantes de temps d'activation, inactivation et réactivation.

Courbe courant-potentiel (courbe *I*/V) et activation. En prenant l'exemple du canal calcique de type L, si on impose un potentiel de membrane à –20 mV, le courant calcique global ou macroscopique enregistré est de faible amplitude mais devient maximal si le potentiel imposé est augmenté à 0 mV (Fig. 9A). Pour un potentiel imposé au-delà de 0 mV, le courant enregistré diminue pour disparaître à +60 mV qui correspond au potentiel d'inversion du courant calcique (Fig. 9B). Une courbe similaire a été établie pour les courants potassique et sodique.

La forme en cloche inversée de la courbe (*I*/V) du courant calcique macroscopique est une conséquence de la variation des paramètres qui déterminent le courant ionique : la conductance et la force électromotrice (cf. supra). En effet :

$I_{ion} = g_{ion} (V_m - E_{ion})$, pour le calcium $I_{Ca} = g_{Ca} (V_m - E_{Ca})$

À partir du seuil spécifique du canal ionique étudié, la conductance g_{Ca} augmente avec la dépolarisation, au fur et à mesure que les canaux ioniques de la cellule sont activés. Ceci fait augmenter le courant. En même temps, la dépolarisation diminue la force électromotrice (V_m – E_{Ca}) V_m s'approchant de E_{Ca} (ou V_{inv}). Ceci fait diminuer le courant. Au maximum de l'activation des canaux, bien que la conductance soit maximale, la diminution de la force électromotrice l'emporte sur l'augmentation de la conductance.

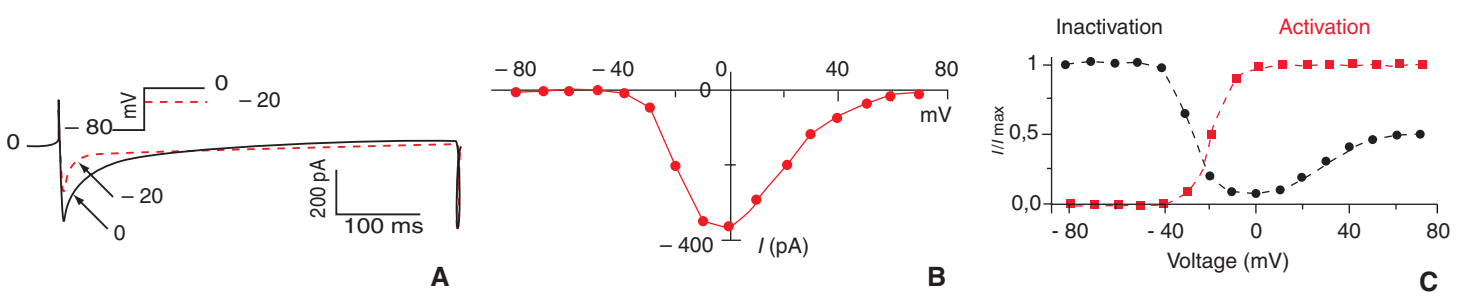

Figure 9. Technique du *patch clamp* et voltage imposé.
A. Deux pulses dépolarisants différents (–20 et 0 mV) induisent deux courants d'amplitude et de cinétique différentes.
B. À partir des pics de courant obtenus en faisant varier le potentiel imposé, une courbe courant-potentiel (courbe *I*/V) est établie.
C. Courbe d'activation et d'inactivation du canal calcique en fonction du potentiel. Au-delà de 0 mV, l'inactivation du courant dépend de la concentration calcique intracellulaire. Conditions expérimentales : cellule isolée ventriculaire de cobaye. Enregistrement selon la technique du *patch clamp* en configuration « cellule entière » en présence de tétraéthylammonium, césium et acide éthylène glycol tétra-acétique (EGTA). Potentiel de repos imposé –80 mV. Capacité de membrane 80 pF.

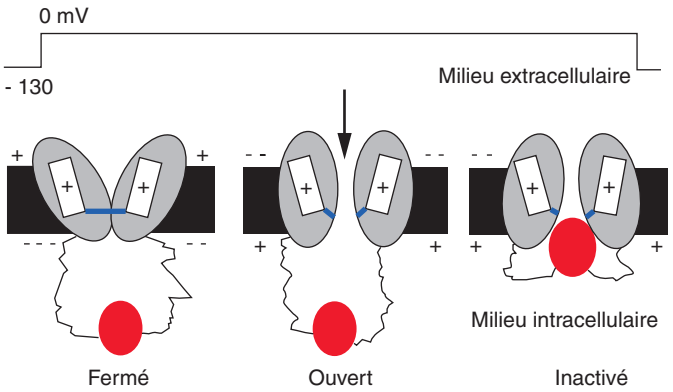

Figure 10. Représentation schématique des trois états fonctionnels d'un canal voltage-dépendant. Le canal (gris) est inséré dans la membrane cellulaire (noire). Le canal est muni de détecteurs de voltage (blanc) porteurs d'une charge électrique (+). L'état fonctionnel est déterminé par une porte d'activation (bleue) et une porte d'inactivation (rouge). À l'état fermé, la porte d'activation est fermée, la porte d'inactivation ouverte. Lorsque les détecteurs de voltage enregistrent une dépolarisation membranaire, les charges (+) se déplacent changeant la conformation de la protéine-canal et ouvrant la porte d'activation ; le canal est à l'état ouvert perméable aux ions (flèche). En fonction du temps, la porte d'inactivation vient obstruer le pore du canal ne permettant pas le retour des détecteurs de voltage dans leur position initiale : le canal est inactivé (modifié d'après Bezanilla).

Le phénomène d'activation est étroitement lié à l'augmentation de la probabilité d'ouverture de chaque canal. Ce phénomène est dû à la structure des canaux ioniques. En effet la protéine-canal possède des détecteurs de potentiel et change sa conformation en fonction du potentiel de membrane, entraînant son ouverture. La dépolarisation augmente ainsi la probabilité d'ouverture.

Inactivation. De nombreux canaux dépendant du potentiel, comme les canaux sodique et calcique, montrent une diminution du courant global en fonction du temps pendant la dépolarisation (Fig. 9A). Ce phénomène appelé inactivation correspond au passage des canaux à l'état inactivé (I) par effet d'une dépolarisation prolongée :

$$F \Leftarrow \Rightarrow O \Leftarrow \Rightarrow I$$

Au niveau des courants microscopiques, l'inactivation se manifeste par des ouvertures du canal limitées à la phase initiale de la dépolarisation.

Il faut imaginer des portes qui s'ouvrent et se ferment à des vitesses différentes (Fig. 10). Comme l'activation, l'inactivation est un phénomène aléatoire, un canal ionique peut se trouver à l'état ouvert, fermé ou inactivé pour chaque valeur de potentiel de membrane.

La cinétique d'activation et d'inactivation des canaux est dépendante du potentiel imposé à la membrane comme le montre la Figure 9A. L'amplitude du courant et les cinétiques d'activation et d'inactivation sont très différentes pour deux potentiels imposés différents (–20 et 0 mV dans notre exemple). Les courbes d'activation et d'inactivation ainsi construites sont caractéristiques d'un courant donné (Fig. 9C). Dans le cas des canaux calciques de type L, à l'inactivation liée au potentiel s'ajoute une inactivation induite par le calcium intracellulaire qui joue un rôle majeur dans le contrôle du couplage excitation-contraction.

■ Courants transmembranaires et potentiel d'action ventriculaire

Comme l'illustre la Figure 4, le potentiel d'action est construit avec une succession de courants ioniques que l'on peut différencier en courants dépolarisants et courants repolarisants.

Courants dépolarisants

Courant sodique I_{Na}

Le courant sodique est le plus important courant des myocytes cardiaques. Il a deux rôles majeurs : initier le potentiel d'action de la cellule ventriculaire et propager l'impulsion électrique dans le myocarde. Il s'active à partir de –80 mV et il est responsable de la phase 0 du potentiel d'action de la cellule ventriculaire (dépolarisation rapide de la membrane). Il est maximal pour un potentiel imposé à –40 mV puis s'annule au potentiel d'équilibre de l'ion Na (+60 mV). L'activation de I_{Na} est extrêmement rapide, de l'ordre de 1 ms, alors que l'inactivation est plus lente, de l'ordre de 10 à 15 ms, maximale pour un potentiel de membrane à –50 mV. Une faible fraction de canaux sodiques ne s'inactive que très lentement participant au plateau du potentiel d'action et à l'origine du courant de fenêtre sodique. C'est ainsi que certains agents bloqueurs du canal sodique raccourcissent le plateau du potentiel d'action avant de diminuer la dépolarisation rapide.

Le canal sodique $Na_v1.5$ (Na pour sodium et v pour voltage) est bloqué par certaines neurotoxines comme la tétrodotoxine et les ions cadmium. La tétrodotoxine appliquée à l'extérieur cellulaire est un bloqueur très puissant (bien que les canaux cardiaques soient moins sensibles à la toxine) et elle agit par fixation sur un site de la boucle P. Le blocage par d'autres agents est parfois plus complexe puisqu'il est indépendant de la fréquence de stimulation lorsque la membrane est peu dépolarisée (bloc tonique) puis dépendant de la fréquence de stimulation lorsque la membrane est franchement dépolarisée (bloc fréquence-dépendant). Le potentiel de membrane peut aussi affecter le blocage du canal (potentiel dépendant). Les anesthésiques locaux (ils appartiennent à la classe I des antiarythmiques) sont la troisième classe d'agents bloqueurs du canal sodique. Ces substances se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique situé sur le segment 6 du domaine IV. Leur action est d'autant plus grande que le canal est ouvert ou inactivé, expliquant leur effet fréquence-dépendant et leurs intérêts thérapeutiques lors des arythmies rapides.

La régulation du canal sodique se fait par plusieurs voies. La phosphorylation des domaines I et II du canal par une protéine kinase A comme le couplage aux protéines G augmentent la conductance du canal. À l'inverse, elle est diminuée par la phosphorylation des domaines III et IV par une protéine kinase C. Mais ces effets ont été observés seulement dans des systèmes d'expression des canaux clonés ; leurs significations physiologiques restent encore discutées. La dépendance au potentiel du canal est modulée par le taux de glycosylation de la protéine-canal.

Le canal sodique est une glycoprotéine formée de plusieurs sous-unités dont une seule, la sous-unité α, est nécessaire au fonctionnement du canal [6]. La sous-unité α est composée de quatre domaines homologues (I à IV) formés de six segments transmembranaires. Les quatre domaines sont disposés en cercle dans la membrane pour former un pore central. Une courte séquence d'acides aminés (P - *loop*) entre les segments 5 et 6 de chaque domaine pénètre à l'intérieur de ce pore et recouvre les parois du canal. La composition en acides aminés de la boucle P semble donner au canal sa sélectivité pour le sodium. Les segments 4 de chaque domaine possèdent un excès d'acides aminés de charge positive, et sont donc responsables de la voltage-dépendance de la protéine-canal. Dix gènes codant pour les sous-unités α ont été à ce jour clonés (*SCN1A, SCN2A*, etc. ; S pour sodium, CN pour *channel* et A pour sous-unité α). Dans le cœur, c'est principalement *SCN5A* qui est exprimé.

Courant calcique $I_{Ca,\ L}$

Deux types de canaux calciques sont exprimés dans le cœur (les canaux L et T), mais seuls les canaux calciques lents de type L $Ca_v1.2$ sont présents en grande quantité dans le myocarde ventriculaire. Comme le canal sodique, il s'agit d'une glycoprotéine formée de plusieurs sous-unités : une sous-unité α_{1c} de structure semblable à celle du canal sodique, fonctionnellement importante formant le pore et porteuse des sites de fixation pour les antagonistes calciques ; une sous-unité β (isoforme β_1

chez l'homme et isoforme β_2 chez les autres mammifères) ayant un rôle régulateur et une sous-unité α_2 δ interagissant avec la sous-unité α_{1c} sur le fonctionnement du canal [7]. La sous-unité β agit comme un protéine chaperonne favorisant l'adressage membranaire de la sous-unité α et modulant son activité intrinsèque. Dix gènes (*CaCNxA*) codant pour les sous-unités α des canaux calciques ont été identifiés.

Le courant $I_{Ca,\ L}$ (L pour *long lasting*) maintient le plateau du potentiel d'action (phase 2). Ses propriétés biophysiques ont été étudiées par la technique du *patch clamp*. Le canal calcique de type L est sélectif aux ions calcium et baryum ; sa conductance élémentaire est comprise entre 22 et 25 pS. Le seuil d'activation de $I_{Ca,\ L}$ est à –40 mV, il est maximal pour un potentiel de membrane entre –10 et +10 mV, commence à s'inactiver à -10 mV et s'annule pour un potentiel d'inversion d'environ +60 mV (Fig. 9B). Les cinétiques d'activation et d'inactivation du courant sont lentes. À 35-37 °C, le temps au maximum du courant est de quelques millisecondes alors que l'inactivation prend entre 100 et 200 ms (Fig. 9A). La désactivation est rapide. L'inactivation de $I_{Ca,\ L}$ est dépendante de deux facteurs : le potentiel de membrane et la concentration de calcium intracellulaire. L'inactivation de $I_{Ca,\ L}$ augmente au fur et à mesure que le calcium intracellulaire augmente et que la membrane se dépolarise (Fig. 9C).

La régulation du courant calcique est dépendante de la fréquence cardiaque et du système nerveux autonome [8]. L'accélération de la fréquence cardiaque entraîne une augmentation de l'activité du canal, phénomène appelé facilitation de $I_{Ca,\ L}$ par la fréquence. Ce phénomène se traduit par le ralentissement de l'inactivation du courant $I_{Ca,\ L}$ et une augmentation de son amplitude qui tendent à majorer la quantité de calcium entrant dans la cellule. La facilitation est dépendante du potentiel de membrane et de la concentration calcique intracellulaire : elle est d'autant plus marquée que la membrane cellulaire est polarisée.

La stimulation β-adrénergique augmente aussi l'entrée de calcium dans la cellule par le biais d'une cascade biochimique qui aboutit à la phosphorylation du canal par une protéine kinase AMPc dépendante, ce qui conduit à une augmentation du courant macroscopique et au ralentissement de son inactivation. La conductance élémentaire du canal calcique n'est pas affectée par la stimulation β-adrénergique. La stimulation parasympathique sans effet sur le courant calcique à l'état basal antagonise la stimulation catécholergique de $I_{Ca,\ L}$ en diminuant, via une protéine Gi, la production d'AMPc [8].

Trois classes principales de bloqueurs organiques ou antagonistes calciques ont été identifiées : dihydropyridines (nifédipine), benzothiazépines (diltiazem) et phénylalkylamines (vérapamil) [9]. Les sites d'interaction de ces antagonistes, principalement situés sur les domaines III et IV de la sous-unité α_{1c}, sont tous proches du pore du canal. La liaison dihydropyridine et canal calcique est voltage-dépendante. À l'inverse, certaines dihydropyridines (Bay K 8644 par exemple) augmentent le courant calcique en prolongeant le temps d'ouverture des canaux.

D'autres bloqueurs des canaux calciques de type L sont utilisés en électrophysiologie : des ions métalliques comme le cadmium et le cobalt et les toxines calcicludine et calciseptine.

Dans les cellules ventriculaires, le courant $I_{Ca,\ L}$ maintient la dépolarisation membranaire pendant le plateau du potentiel d'action et déclenche la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique (phénomène appelé *calcium-induced calcium release*). Le calcium libéré dans le cytoplasme se fixe aux protéines contractiles et déclenche la contraction. Les canaux calciques de type L sont ainsi au centre du couplage excitation-contraction, l'amplitude du courant conditionne l'amplitude de la contraction.

Courant d'échange sodium/calcium $I_{Na/Ca}$

L'échangeur Na/Ca est une protéine acide glycosylée, composée de neuf hélices transmembranaires et d'une large boucle intracellulaire. Les hélices transmembranaires capturent et transportent les cations alors que la boucle intracellulaire porte les sites d'interaction avec le calcium et avec un peptide endogène (XIP) inhibiteur de l'échangeur [10, 11].

Le courant $I_{Na/Ca}$ résulte de la mise en jeu d'un échangeur et non d'un canal. L'échangeur est un transporteur des ions Na^+ et Ca^{2+} à travers la membrane cellulaire selon les gradients de concentration. Ce système échange trois ions sodiques contre un ion calcique soit pour bilan le mouvement d'une charge positive. Des résultats récents [12] indiquent que cette stoechiométrie serait variable (entre 3 Na^+ : 1 Ca^{2+} et 4 Na^+ : 1 Ca^{2+}) en fonction de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire. Ceci ouvre la possibilité d'une modulation de l'efficacité de l'échangeur pour évacuer le Ca^{2+}, effectuée par le même Ca^{2+} intracellulaire. Selon le sens de l'échange, le courant résultant est entrant et dépolarisant ou sortant et repolarisant. Le sens du courant est déterminé par le potentiel de membrane : lorsque E_m est plus négatif que le potentiel d'inversion de l'échangeur, le courant est entrant et inversement. Le potentiel d'inversion de l'échangeur, dépendant de E_{Na} et E_{Ca}, n'est pas constant puisqu'au cours du potentiel d'action la concentration intracellulaire de calcium varie. L'activité de l'échangeur est modulée par la concentration de calcium intracellulaire mais aussi par la concentration extracellulaire en sodium et calcium et le pH intracellulaire. L'échangeur est inhibé par une alcalinisation ou une acidification extrêmes et sa stooechiométrie modifiée. Actuellement il n'existe pas de bloqueur spécifique de l'échangeur en dehors du peptide XIP ; deux agents sont couramment utilisés cependant : le 3, 4-dichlorobenzamide et l'ion nickel.

On peut considérer qu'au cours du potentiel d'action, le courant d'échange est sortant (sortie de Na^+ et entrée de Ca^{2+}) au tout début du potentiel d'action puis principalement entrant participant au plateau du potentiel d'action. Il est responsable en partie des différences de forme du potentiel d'action ventriculaire observées chez les mammifères.

En dehors du maintien du plateau du potentiel d'action, l'échangeur Na/Ca participe au contrôle de la concentration calcique intracellulaire en particulier durant la diastole. En cas de surcharge calcique, l'échangeur est activé et responsable d'un courant entrant sodique qui pourrait être à l'origine de postdépolarisations.

Courant entrant activé par le calcium intracellulaire $I_{Na,\ K}$

Ce courant provient du passage d'ions sodiques et potassiques à travers des canaux non spécifiques activés par le calcium intracellulaire. La probabilité d'ouverture de ces canaux est liée à la concentration intracellulaire de calcium et leur voltage-dépendance est variable d'une espèce à l'autre. Leur perméabilité aux ions sodiques et potassiques est identique d'où un potentiel d'inversion proche de 0 mV.

Ce courant participe à la survenue de postdépolarisations retardées lorsque la cellule cardiaque est chargée en calcium.

Courants repolarisants

Les courants responsables de la repolarisation de la cellule sont principalement représentés par des courants sortants liés à la diffusion des ions potassium. Moins bien connus, les courants chlore repolarisent la membrane lorsque les ions chlore entrent dans la cellule.

Canaux potassiques

Ce sont les plus divers avec plus de 40 gènes exprimés dans le cœur. Ils contrôlent le potentiel de repos et les différentes phases de repolarisation des myocytes cardiaques. On les distingue par le nombre de leurs segments transmembranaires, six, les plus fréquents, deux et quatre, plus rarement [13].

Canaux potassiques à six segments transmembranaires

Ces canaux sont responsables des courants potassiques dépendant du potentiel. Le plus connu est le courant transitoire sortant (I_{to}). Il repolarise la membrane juste après la phase 0 ramenant rapidement le potentiel membranaire dans une gamme de valeur permettant l'activation des canaux calciques de type L, le développement de la phase plateau et l'activation

de la contraction (Fig. 4). C'est l'encoche ou « *notch* » sur le décours du potentiel d'action. Leur sensibilité à la fréquence de stimulation (leur amplitude diminue aux fréquences rapides) explique leur rôle dans l'adaptation de la durée du potentiel d'action à la durée des cycles. On distingue le courant I_{tofast} (réactivation rapide) bien développé dans les couches sous-épicardiques et le courant I_{toslow} (réactivation lente) des couches sous-endocardiques. Certains de ces courants potassiques dépendant du potentiel s'inactivent très lentement. Il s'agit du courant I_{sus} ou I_{Kur} qui intervient dans la repolarisation de la phase plateau du potentiel d'action.

Les canaux potassiques sont dépendants du potentiel d'où l'acronyme Kv (K pour potassium et v pour voltage). Leur clonage dans une souche de mouche *Drosophilia melanogaster* qui présente un tremblement des pattes lors de leur anesthésie à l'éther lié à une défaut de ces canaux, leur a valu aussi le nom de canaux *Shaker* [14]. Depuis, trois autres sous-familles de canaux codés par des gènes différents ont été décrites. Ainsi, on distingue des canaux *Shaker* (*KCNAx* pour le gène et Kv1.X pour la protéine), *Shab* (*KCNBx*, Kv2.X), *Shaw* (*KCNCx*, Kv3.X) et *Shal* (*KCNDx*, Kv4.X). Ces canaux Kv se différencient essentiellement par leur mécanisme d'inactivation rapide (inactivation dite « N-terminale ») ou lente (inactivation de type « C-terminal »). L'inactivation N-terminale est due à une vingtaine d'acides aminés localisés en N-terminal formant une pelote ou *ball* qui vient boucher la face interne du pore lors de la dépolarisation membranaire. Il existe aussi une inactivation de type C plus lente, réalisant un affaissement du pore et qui interviendrait dans la mémoire électrique des cellules. Les canaux avec une inactivation N-terminale sont du type Kv4.2, Kv4.3 (I_{tofast}) et dans une moindre mesure Kv1.4 (I_{toslow}). Les autres sont du type Kv1.5, Kv1.2 et Kv2.1 et sont responsables du courant I_{kur}.

Un autre type de canal à six segments transmembranaires dans le cœur est le canal Herg pour *human ether-a-go-go related gene* (codé par des gènes *KCNHx*) [14]. Il contrôle le courant I_{Kr}. Ce canal Herg s'inactive rapidement (inactivation de type C-terminal, différente de celles des autres Kv) mais sort très rapidement de l'état inactivé si bien que tant que la différence de potentiel de membrane est favorable à la diffusion des ions K^+, il laisse passer un courant de « queue » qui réalise un bref rebond de courant repolarisant en fin de potentiel d'action qui prévient les phénomènes de réactivation et la survenue d'extrasystoles.

Le canal du courant I_{Ks} a une sous-unité α codée par les gènes *KvLQT1* mais qui est presque silencieuse. Elle doit être associée à une sous-unité β pour qu'un large courant I_{Ks} puisse s'activer. Des mutations dans les gènes des sous-unités α et β sont impliquées dans certains syndromes du QT long congénital. Le courant I_{Ks} voltage-dépendant s'active lentement à partir de –30 mV ; il est maximal à +20 mV, ne s'inactive pas et rectifie dans le sens sortant. La désactivation lente de I_{Ks} est à l'origine du raccourcissement de la durée du potentiel d'action lors de l'accélération de la fréquence cardiaque. Sa conductance élémentaire est faible de 1 à 6 pS. Il est sensible aux ions divalents comme le calcium qui augmentent son amplitude. Il est insensible aux antiarythmiques de classe III et bloqué par le tétraéthylammonium et le césium.

Canaux potassiques à deux segments transmembranaires

Certains canaux potassiques ne possèdent que deux segments transmembranaires et pas de *voltage-sensor*. Ce sont des pores potassiques très proches des pores des autres canaux potassiques. On les appelle Kir (pour *K^+ channel inward rectifier*), ils sont codés par les gènes *KCNJ1-16*. Comme ils n'ont pas de porte d'activation ni d'inactivation, ils laissent passer les ions dès que le potentiel de membrane s'éloigne de E_k. Rapidement lorsque la membrane se dépolarise, le courant diminue et rectifie dans le sens entrant. Ce phénomène responsable d'une suppression d'un important courant repolarisant permet au potentiel d'action de se développer. Le courant I_{K1} augmente avec la concentration extracellulaire en potassium. Le courant I_{K1} (canaux Kir2.1 et 2.2) est ainsi considéré comme le courant potassique de base qui clampe le potentiel de membrane à –90 mV.

Dans cette famille, certains membres sont activés lorsque l'acétylcholine se fixe sur son récepteur muscarinique à sept domaines transmembranaires qui se lie à la protéine Gi. Il s'agit du courant I_{KAch} qui traverse des canaux de type Kir3.1 et 3.4 abondants à l'étage auriculaire. D'autres courants à rectification entrante ne s'activent que lorsqu'il se produit dans la cellule une déplétion en ATP intracellulaire ou un changement du rapport ATP/adénosine diphosphate (ADP). Il s'agit des canaux K-ATP, Kir6.1 et 6.2, couplés à un récepteur à sept segments transmembranaires, le récepteur SUR sensible aux composés sulfonylurés [15]. L'activation de ce canal entraîne une hyperpolarisation de la cellule et donc un raccourcissement majeur du potentiel d'action responsable d'une diminution drastique de la contraction et d'une « mise au repos » du myocyte. Le canal Kir6.1 est présent aussi dans la membrane mitochondriale.

Canaux potassiques à quatre segments transmembranaires

Enfin, l'identification récente de canaux comportant quatre segments transmembranaires et deux pores ajoute à la complexité des canaux potassiques. Il s'agit des canaux TWIK-1 (pour *tandem of P domain in a weak inward rectifying K channels*), TREK-1 (pour *TWIK-1 related K+ channels*) et TASK (pour *TWIK-related acid-sensitive K+ channels*) [16]. Le rôle exact de ces canaux possédant deux pores n'est pas encore bien défini. Ils contribuent à une repolarisation accélérée sous l'effet de certains médiateurs (ATP, purinergiques, etc.) ou de l'acidose.

Courants chlore

Trois courants chlore ont été au moins décrits dans le cœur I_{CFTR}, $I_{Cl,\ Ca}$, $I_{Cl,\ swell}$ [17]. Seul $I_{Cl,\ swell}$ a été formellement identifié dans le myocarde humain. Il s'agit d'un courant activé par le gonflement cellulaire qui a donc pour rôle de réguler le volume de la cellule. La présence des deux autres courants chlore n'est pas certaine dans le cœur humain. Les courants chlore sont dus à un mouvement entrant d'anions donc de nature repolarisante. Le potentiel d'équilibre du chlore est de –60 mV, le courant chlore est donc principalement sortant et participe au raccourcissement du potentiel d'action.

Courant de pompe

La pompe à sodium Na-K ATPase qui n'est pas un canal ionique assure un transport actif (consommation d'ATP) d'ions à travers la membrane cellulaire. Deux ions potassiques entrent dans la cellule pour trois ions sodiques sortants soit au total un courant sortant repolarisant. La pompe à sodium intervient à la fin du potentiel d'action et tend à hyperpolariser la membrane. Elle est activée en cas de surcharge sodique intracellulaire.

Hétérogénéité électrophysiologique ventriculaire

L'enregistrement de potentiel d'action ventriculaire dans plusieurs sites ventriculaires a mis en évidence des potentiels d'action très différents. Cette hétérogénéité existe entre les ventricules droit et gauche, l'apex et la base des ventricules et au sein même de la paroi [18]. Par exemple, au sein de la paroi ventriculaire gauche, trois types de potentiel d'action ont été individualisés : le potentiel d'action enregistré dans l'épicarde et dans les couches sous-épicardiques pourvues de cellules M est caractérisé par une phase 1 nette, suivie d'une brève dépolarisation donnant un aspect de *spike-dome* qui n'existe pas dans l'endocarde ; la durée du potentiel d'action est courte dans l'épicarde et franchement longue dans les cellules M à basse fréquence. Les cellules M situées principalement dans la couche sous-épicardique se caractérisent aussi par une vitesse de conduction très rapide, une relation durée du potentiel d'action/fréquence très marquée. Ces différences s'expliquent par l'hétérogénéité de distribution myocardique des canaux potassiques. Ainsi, dans les cellules M la densité de I_{to} est forte, celle de I_{Ks} est réduite et celle de I_{Na} lent est forte. Le ratio des isoformes 1 et 2 de KvLQT1 est un élément clé de l'hétérogénéité des potentiels d'action au sein de la paroi ventriculaire [19].

Les conséquences physiologiques de cette hétérogénéité électrophysiologique sont :
- un gradient de potentiel dans la paroi ventriculaire participant à la formation de l'onde T et U de l'électrocardiogramme ;
- une réponse différente aux stimulations sympathique et parasympathique ainsi qu'aux antiarythmiques ;
- une prédisposition à la réentrée en phase 2 ;
- une dispersion de la repolarisation dans l'ensemble du myocarde.

■ Sous-unités associées aux canaux ioniques

Tous les canaux ioniques ont besoin de partenaires pour fonctionner normalement (cf. Canaux calciques). Ceux associés aux canaux potassiques ont été particulièrement étudiés et seront développés dans ce chapitre.

Sous-unités β intracytosoliques des canaux potassiques Kv

Quatre sous-unités β ont été décrites dans le myocarde. Les sous-unités Kvβ1.1, Kvβ1.2 et Kvβ1.3 sont issues du même gène (*KCNAB1*). Elles sont les produits d'un épissage alternatif, alors que Kvβ2.1, Kvβ3.1 et Kvβ4.1 sont issues de gènes différents (*KCNAB2* ; *KCNAB3* ; *KCNAB4*). C'est la partie N-terminale de la protéine qui est variable d'une sous-unité β à l'autre et qui confère leurs propriétés. La partie N-terminale de la sous-unité Kvβ1.1 se comporte comme la *ball* des canaux Kv à inactivation N-terminale rapide transformant un Kv à inactivation lente en un transitoire. Certaines, comme la sous-unité Kvβ1.3, peuvent aussi accélérer l'inactivation de type C des canaux Kv1.5 [20, 21].

Les sous-unités β sont aussi des protéines chaperonnes. Elles aident ainsi au bon adressage des canaux de leurs lieux de synthèse et d'assemblage (dans le réticulum endoplasmique) au sarcolemme.

Enfin, de façon intéressante, elles possèdent une activité d'oxydoréduction avec un site de liaison au nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné (NADPH) et un site catalytique de type aldo-kéto réductase (AKR). In vitro, elles régulent le fonctionnement des canaux en fonction du métabolisme oxydatif. La sous-unité Kvβ2.1 confère aux canaux Kv4.2 une sensibilité aux produits radicalaires de l'oxygène [20].

Sous-unités β transmembranaires, MinK et MiRP

Considéré tout d'abord par erreur comme un petit canal potassique responsable du courant potassique à rectification tardive, d'où son nom (*minimum K^+ channel*), MinK est une sous-unité qui permet au canal « silencieux » KvLQT1 de devenir fonctionnel et de transporter le courant I_{Ks} à rectification retardée qui intervient dans la phase terminale de repolarisation du potentiel d'action (Fig. 4) [22]. L'intérêt porté à ce partenaire a été renforcé par la découverte que des mutations dans son gène peuvent être responsables de certaines formes de QT long congénitaux (QTL5 et JLN2). Depuis, d'autres membres de cette famille ont été identifiés, MiRP1 et MiRP2 (*minimum K^+ channel related peptide*) codés par des gènes *KCNEx* mais leur fonction n'est pas encore connue.

Protéines chaperonnes des canaux potassiques Kv

Parmi les derniers partenaires des canaux potassiques identifiés, les protéines KChIP (*K^+ channel interacting protein*) font partie d'une sous-famille des protéines capables de fixer le calcium (elles possèdent quatre motifs *EF-hand like*). Trois isoformes de KChIP1-3 sont exprimés dans le cœur. Ces protéines se fixent sur la partie N-terminale des canaux de type *Shal* ce qui s'accompagne d'une augmentation considérable de l'intensité du courant, une accélération de sa réactivation (de type I_{tofast}) et d'un déplacement de son inactivation (augmentation de la disponibilité des canaux durant le PA). On a montré que ces protéines chaperonnent le transfert des canaux depuis le lieu de synthèse et d'assemblage (le réticulum sarcoplasmique) pour les emmener et les stabiliser à la membrane plasmique.

La repolarisation du cœur se fait selon une séquence précise de sa base à l'apex et des couches épicardiques du myocarde à l'endocarde. Cet asynchronisme de la repolarisation est dû à une durée plus longue du potentiel d'action des myocytes des couches endocardiques par rapport aux cellules de l'épicarde et ceci à cause d'un gradient de concentration des canaux Kv4.2 et 4.3. Les protéines KchIP pourraient aussi participer à cet asynchronisme.

Une autre protéine chaperone a été identifiée dans le cœur. Il s'agit de la protéine KChAP (*K^+ channel associated protein*). Une fois bien adressée à la membrane, KChAP se détache du canal expliquant probablement pourquoi elle n'a pas d'effet sur les caractéristiques électrophysiologiques des canaux (Kv1.3, Kv2.1, Kv 2.2, et Kv 4.3).

Protéines d'accrochage et d'échafaudage

D'autres protéines accrochent les canaux dans les domaines spécialisés du sarcolemme comme les synapses, les jonctions serrées ou les disques intercalaires du myocarde. Plusieurs de ces protéines appartiennent à la famille des *membrane associated guanylate kinase* (MAGUK) bien connues des neurologues pour leur rôle dans l'échafaudage et la mise en place des synapses neuronales. Grâce à leurs domaines d'interaction protéique (domaines PDZ, SH3, Gk), ces protéines regroupent les canaux ou les récepteurs dans certaines régions de la membrane plasmique et participent à la constitution de vastes réseaux protéiques qui facilitent les interactions entre les canaux et des seconds messagers. Dans le cœur, les principales protéines MAGUK sont la protéine ZO1 qui accroche les connexines dans les jonctions communicantes et la protéine SAP97 qui interagit avec les canaux de type Kv1.5. La SAP97 favorise le regroupement et la stabilisation des canaux Kv1.5 et augmente l'intensité du courant I_{Kur} [23]. Ces protéines interagissent avec de nombreux élément du cytosquelette (notamment les cadhérines), elles sont aussi clivées par la calpaïne, une protéase précocement activée lors d'une surcharge calcique de la cellule. Pour ces raisons, elles pourraient être impliquées dans le remaniement des canaux ioniques lors du remodelage des myocytes cardiaques.

■ Courants transmembranaires et potentiel d'action auriculaire

Le potentiel d'action auriculaire est plus court que celui du ventricule (80 ms versus 250 ms par exemple chez le cobaye). Cependant les courants électriques à l'origine du potentiel d'action auriculaire sont les mêmes que ceux rencontrés dans le myocarde ventriculaire. Là encore, il existe une grande hétérogénéité électrophysiologique avec plusieurs formes de potentiel d'action.

Principalement deux types de potentiel d'action existent dans l'oreillette [24] : l'un de forme triangulaire, l'autre plus long avec un aspect *spike-dome*. Les potentiels d'action triangulaires sont plus souvent enregistrés dans les cellules étroites et longues et les potentiels d'action avec dôme dans les cellules larges et grandes. Dans certaines espèces animales, jusqu'à quatre types de potentiels d'action ont été enregistrés dans l'oreillette droite. Ces différences de potentiels d'action s'expliquent comme dans le ventricule par une répartition myocardique inégale de certains courants ioniques tels que I_{Na-Ca}, I_{to}, I_{kr}. Dans les oreillettes, les canaux Kv1.5 sont abondants et le courant I_{kur} très développé. Lors de la dilatation des oreillettes ou de la fibrillation auriculaire, I_{kur} contribue au raccourcissement du potentiel d'action et des périodes réfractaires, deux facteurs arythmogènes. Pour cette raison, il pourrait être la cible pour des agents antiarythmiques spécifiques de l'étage auriculaire.

Le rôle et les conséquences physiologiques de cette hétérogénéité électrophysiologique dans l'oreillette ne sont pas clairement définis mais il a été noté que certains antiarythmiques tels que la flécaïnide n'avaient pas le même effet sur les potentiels d'action triangulaire et en dôme [24].

■ Activité spontanée cardiaque

Tissu nodal

Le rythme cardiaque est myogénique, c'est-à-dire prenant naissance dans le muscle cardiaque lui même. Dès 1628 William Harvey notait l'émergence du rythme cardiaque dans l'oreillette droite, mais ce n'est qu'en 1907 que Keith et Flack décrivaient le nœud sinusal. Le nœud sinusal appartient à un tissu particulier : le tissu nodal spécialisé dans l'automaticité et la conduction de l'influx électrique. Son activité contractile à l'inverse est très faible.

L'onde d'excitation est propagée des oreillettes vers les ventricules à travers les structures qui composent le tissu nodal : du nœud sinusal vers le nœud auriculoventriculaire de Tawara puis dans le faisceau de His et ses branches, et le réseau de Purkinje. Les temps de conduction et les vitesses de conduction varient le long du tissu nodal (Fig. 11) : extrêmement lente dans le nœud sinusal, lente dans le nœud auriculoventriculaire afin d'assurer le remplissage ventriculaire, la vitesse de conduction est à l'inverse très rapide dans le faisceau de His et le réseau de Purkinje afin de synchroniser la contraction des deux ventricules. La défaillance de l'un des éléments du tissu nodal entraîne un blocage de l'onde d'excitation et révèle l'expression intrinsèque de la structure nodale sous-jacente toujours plus lente (Fig. 11).

Nœud sinusal

Structure du nœud sinusal

Le nœud sinusal situé dans la paroi auriculaire droite près de la crista terminalis entre les veines caves supérieure et inférieure est un tissu lâche constitué de myocytes disposés au sein de nombreux fibroblastes (40 à 50 % du nœud sinusal). Deux types de cellules cardiaques ont été observés dans le nœud sinusal :

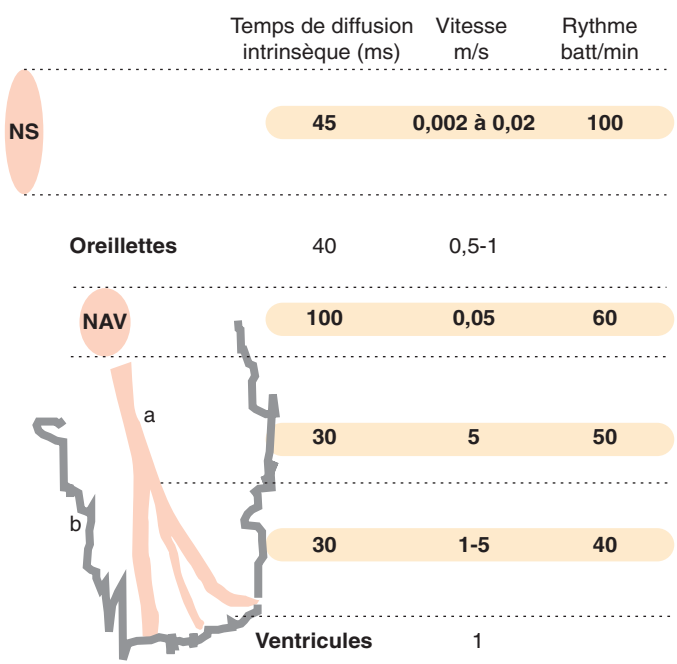

Figure 11. Caractéristiques électrophysiologiques du tissu nodal. Les caractéristiques électrophysiologiques des différentes structures du tissu nodal sont notées dans les cadres jaunes. Oreillettes et ventricules ne font pas partie du tissu nodal. NAV : nœud auriculoventriculaire ; NS : nœud sinusal ; a : faisceau de His ; b : réseau de Purkinje.

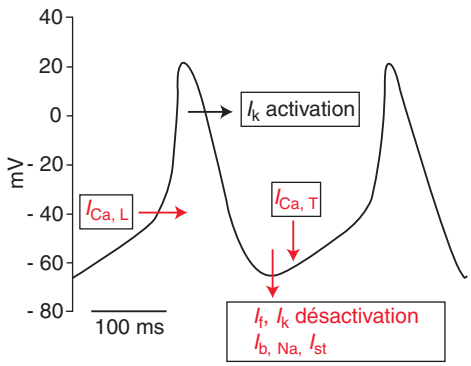

Figure 12. Simulation du potentiel d'action du nœud sinusal à l'aide du logiciel OxSoft Heart V4.8 et résumé des différents courants ioniques (en rouge) participant à la dépolarisation spontanée diastolique : $I_{Ca, L}$ courant calcique de type L, I_f courant entrant activé en hyperpolarisation, I_K courant potassique retardé, $I_{Ca, T}$ courant calcique de type T, $I_{b, Na}$ courant de fond, I_{st} courant entrant soutenu.

les unes sont ovoïdes avec de nombreuses ramifications et plutôt situées au centre du nœud et sont appelées « cellules araignées » (*spider cells*) ; les autres fusiformes sont dépourvues de ramification, situées plutôt à la périphérie du nœud sinusal et sont dites « cellules en fuseau » (*spindle cells*) [25]. Les propriétés électrophysiologiques de ces deux types de cellules ne sont pas strictement identiques.

Activité électrique du nœud sinusal

Isolées et perfusées par une solution de Tyrode à 37 °C, chaque myocyte du nœud sinusal bat automatiquement à un rythme régulier. L'enregistrement en *patch clamp* de l'une de ces cellules montre un potentiel d'action particulier représenté sur la Figure 12. Plusieurs caractéristiques électrophysiologiques le différencient d'un potentiel d'action ventriculaire :

- le potentiel de repos instable se dépolarise spontanément de –65 mV à –45 mV ;
- le potentiel membranaire diastolique maximal est moins négatif (–40 mV à –70 mV au lieu de –85 mV) ; au centre les cellules araignées sont plus dépolarisées que les cellules en fuseau) ;
- la phase ascendante (phase 0) lente est dépendante principalement du courant $I_{Ca, L}$ et secondairement du courant I_{Na} [26] ;
- le plateau durant le potentiel d'action est absent du fait de la présence du courant I_{to}

Ces différences entre le potentiel d'action d'une cellule du nœud sinusal et d'une cellule ventriculaire sont à rattacher à la présence dans les cellules automatiques de canaux ioniques absents ou faiblement exprimés dans les cellules non automatiques (Fig. 12).

Au sein du nœud sinusal, il existe un gradient décroissant des potentiels d'action de la périphérie vers le centre : diminution du potentiel diastolique maximal, de l'amplitude du potentiel d'action, de la vitesse maximale $(dV/dt)_{max}$ et augmentation de la durée du potentiel d'action. Un gradient de potentiel d'action identique est observé de la partie supérieure du nœud sinusal vers sa partie inférieure [27]. Ces gradients visent à prévenir les phénomènes de rentrée et les interactions électrotoniques. De même l'isolement des cellules du nœud sinusal par le tissu conjonctif évite les interactions électrotoniques entre les myocytes dépolarisés du nœud et les myocytes auriculaires plus polarisés.

Dépolarisation lente diastolique des cellules sinusales

La dépolarisation lente diastolique de la membrane est caractéristique des cellules responsables de l'automaticité cardiaque. Cinq courants sont principalement impliqués dans cette phase : le courant pacemaker I_f, les courants calciques $I_{Ca, L}$ et $I_{Ca, T}$, le courant de fond I_{bg}, le courant potassique I_{Kr}.

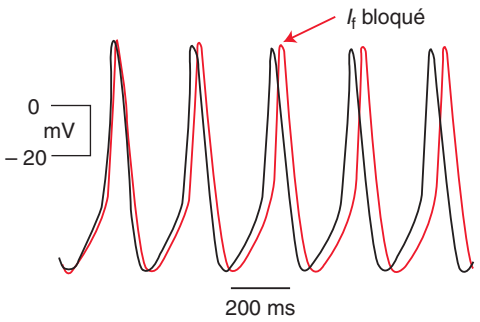

Figure 13. Effet du césium sur le rythme spontané du nœud sinusal. Après le blocage du courant I_f (tracé rouge), le rythme des potentiels d'action du nœud sinusal se ralentit de 20 % environ. Simulation à l'aide du logiciel OxSoft Heart V4.8.

Courant I_f

Les canaux sont codés par les gènes *HCN*. Plusieurs isoformes du canal ont été identifiées HCN1-4. L'isoforme HCN4 est prédominante dans le nœud sinusal. La protéine canal possède six domaines transmembranaires et un pore.

Ce drôle de courant (I_f, *funny*) est particulièrement adapté pour maintenir un rythme spontané. En effet, plus le potentiel de membrane est électronégatif, plus ce courant entrant (dépolarisant) est activé. Le courant I_f est porté par les ions sodium et potassium, son potentiel d'inversion est de –20 mV ; il est activé à partir de –50 mV et son amplitude augmente avec l'hyperpolarisation (jusqu'à –110 mV) et la concentration extracellulaire en potassium. Bien qu'initialement décrit dans le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire, le rôle du courant I_f dans la dépolarisation lente diastolique des cellules du nœud sinusal a été controversé pour deux raisons : d'une part, son activité est faible dans la gamme du potentiel diastolique maximal des cellules du nœud sinusal (–65 mV) et le blocage du courant I_f par le césium à 2 mM n'entraîne qu'un simple ralentissement (20 à 30 %) de l'activité des cellules du nœud sinusal (Fig. 13) ; d'autre part, la cinétique d'activation de I_f est très lente, proche de la seconde, limitant une fréquence spontanée élevée. Cependant sa participation a été récemment confirmée sur cellule isolée avec la technique du courant clamp [28]. De plus le courant I_f s'oppose à l'hyperpolarisation de la membrane cellulaire, initie la phase de dépolarisation lente diastolique et sa réponse aux stimulations adrénergique et cholinergique permet le contrôle de la fréquence cardiaque [29]. La densité du courant I_f n'est pas homogène dans le nœud sinusal comme sa participation à la dépolarisation lente diastolique. Bien que la densité du courant I_f soit plus élevée dans les cellules sinusales en « araignées » que dans les cellules fusiformes, son rôle est plus important dans ces dernières que dans les cellules en « araignées » car leur potentiel diastolique maximal est plus négatif. Les canaux I_f sont bloqués par le césium et des agents spécifiques tels que l'ivabradine et la zatébradine mais aussi par des agents moins spécifiques comme la clonidine [30].

Courants calciques

L'activation du courant $I_{Ca,\ L}$ pour un potentiel de membrane de –55 mV contribue à la partie terminale du potentiel diastolique ; son activation par les catécholamines accélère le rythme.

La participation du courant transitoire $I_{Ca,\ T}$ à la dépolarisation lente diastolique est probable puisque son blocage par la tétraméthrine, dont la spécificité est discutée, ralentit la fréquence cardiaque [31]. Le courant $I_{Ca,\ T}$ se caractérise par une voltage-dépendance, un potentiel d'inversion de +40 mV, une perméabilité sélective aux ions calciques, une activation pour un potentiel de membrane compris entre –80 et –40 mV et une inactivation très rapide voltage-dépendante. Sa densité est très élevée dans le tissu nodal. Il est insensible aux dihydropyridines mais bloqué par le nickel. La structure du canal calcique de type T se distingue du type L par sa sous-unité α_{1H} très différente de la sous-unité α_{1C} et par l'absence d'autre sous-unité connue à ce jour. Ces canaux sont codés par les gènes *Cav3.2*, *Cav3.1*.

Courant de fond I_{bg}

Après avoir bloqué tous les courants, il persiste un courant entrant de fond I_{bg}, indépendant du temps, porté par les ions sodiques et potassiques, de faible amplitude dont le potentiel d'inversion est de –20 mV [32]. Sa responsabilité dans la genèse de la dépolarisation lente diastolique reste discutée du fait de sa constance dans le temps. Cependant, sa présence pourrait être nécessaire pour obtenir une dépolarisation lente par désactivation de I_{Kr} (cf. infra). En tout cas, il est considéré comme un courant modulant le potentiel de membrane diastolique. Il est constitué de plusieurs éléments : le courant sortant de pompe $I_{Na/K}$, le courant entrant d'échange $I_{Na/Ca}$ et une composante sodique I_{st}. Ce courant est un courant entrant, voltage-dépendant activé entre –70 et –50 mV, dont les propriétés pharmacologiques sont semblables à celles du canal $I_{Ca,\ L}$ (insensible à la tétrodotoxine, bloqué par les dihydropyridines, le nickel et le cobalt). Sa conductance est faible (0,6 nS), il est sensible à l'isoprotérénol et aux variations de concentration externe de calcium et de magnésium [33]. Sa distribution n'est pas homogène dans le nœud sinusal puisqu'il n'a été trouvé que dans les cellules sinusales fusiformes. Son rôle dans la dépolarisation lente diastolique est probablement majeur.

Le courant d'échange $I_{Na/Ca}$ serait induit par la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique secondaire à l'activation de $I_{Ca,\ T}$.

Désactivation du courant potassique retardé I_{Kr}

La désactivation d'un canal ionique voltage-dépendant est le processus inverse à son activation. Cette dernière qui correspond à une augmentation de la probabilité d'ouverture des canaux est provoquée par la dépolarisation, alors que le désactivation est induite par un retour de V_m à des valeurs négatives (repolarisation). Le courant I_{Kr} est déactivé pour un potentiel de membrane compris entre –65 mV et –35 mV (maximum à –40 mV) correspondant à la gamme de potentiel de la phase 4 du potentiel d'action des cellules du nœud sinusal. Cette désactivation du courant repolarisant I_{Kr} concourt à la dépolarisation diastolique de la membrane cellulaire. Elle doit cependant être associée à l'existence simultanée d'un courant de fond dépolarisant. La suppression de la désactivation de I_{Kr} s'accompagne de la perte de l'activité spontanée des cellules du nœud sinusal.

Contrôle de l'activité spontanée du nœud sinusal

Contrôle neurovégétatif

La région du nœud sinusal est richement innervée avec une forte densité des récepteurs adrénergiques (β1 et β2) et des récepteurs M_2 muscariniques. Les neurotransmetteurs modulent la fréquence cardiaque en agissant sur la phase de dépolarisation lente diastolique. Le courant I_f est la cible privilégiée des neurotransmetteurs car les courants I_{bg} et $I_{Ca,\ T}$ leur sont insensibles [34].

L'AMPc intracellulaire est au centre de la régulation de I_f par les neurotransmetteurs cholinergiques, catécholaminergiques et leurs comédiateurs peptidiques le neuropeptide Y (NPY) et le peptide vasoactif intestinal (VIP). L'AMPc agit directement sur le canal I_f muni d'un récepteur spécifique, situé sur la partie carboxy-terminale cytoplasmique et non par une phosphorylation de la protéine-canal. L'augmentation de l'AMPc se traduit par une majoration du courant I_f, une augmentation de la pente de dépolarisation lente diastolique et de ce fait une accélération du rythme cardiaque et inversement pour une diminution de l'AMPc.

Les terminaisons nerveuses sympathiques libèrent la noradrénaline et le NPY : la noradrénaline augmente la concentration intracellulaire d'AMPc via une protéine Gs alors que le NPY tend à contrôler cet effet lors de stimulation importante en diminuant la concentration d'AMPc. À l'inverse, les terminaisons nerveuses parasympathiques libèrent l'acétylcholine et le VIP : l'acétylcholine diminue la concentration intracellulaire d'AMPc via une protéine Gi alors que le VIP libéré lors de stimulation importante augmente la concentration d'AMPc.

Rétrocontrôle mécanoélectrique

Depuis longtemps il a été noté qu'une augmentation de la pression dans l'oreillette droite était associée à une augmentation de la fréquence cardiaque. Cet effet Baindridge survient en l'absence de tout contrôle nerveux et tout neurotransmetteur. Il a été observé sur cœurs isolés perfusés d'animaux [35] et chez les patients ayant subi une transplantation cardiaque. L'étirement du nœud sinusal est très probablement responsable de l'augmentation de la fréquence cardiaque après activation de canaux sensibles à l'étirement : *stretch activated channels* (SAC). Le courant cationique (I_{CAT}) généré par ces canaux est voltage-dépendant, a un potentiel de réversion vers –11 mV et une conductivité de 6 nS/pF. La voltage-dépendance de ces canaux explique pourquoi l'augmentation de la fréquence cardiaque est plus importante lorsque l'étirement survient en diastole qu'en systole. : $I_{SAC,\ CAT} = G_{SAC,\ CAT}\ (E_{SAC,\ CAT} - EM)$.

Nœud auriculoventriculaire

Identifié en 1906 par Tawara, le nœud auriculoventriculaire est le passage obligé entre les oreillettes et les ventricules. Il est caractérisé par une vitesse de conduction d'autant plus lente que la fréquence cardiaque est élevée.

La complexité de la structure et de la physiologie du nœud auriculoventriculaire fait que la relation structure-fonction de la jonction auriculoventriculaire reste partiellement établie [36]. La structure du nœud auriculoventriculaire de type multicouche constituée par de petites cellules est divisible en trois régions : une région transitionnelle superficielle auriculaire (zone AN), une région nodale profonde compacte (zone N) et une région basse transitionnelle avec le faisceau de His (zone NH). Les propriétés électrophysiologiques des cellules du nœud auriculoventriculaire sont globalement semblables à celles du nœud sinusal, en particulier elles sont douées d'automaticité. Cependant la vitesse de conduction est considérablement ralentie dans le nœud auriculoventriculaire (Fig. 11) et notamment dans la zone N. Ces cellules présentent une faible vitesse maximale de dépolarisation $(dV/dt)_{max}$ mais ceci ne suffit pas à expliquer l'absence d'homogénéité de la vitesse de conduction du nœud auriculoventriculaire. La théorie décrémentielle postule une diminution graduelle de la vitesse de conduction dans le nœud auriculoventriculaire, alors que les résultats récents d'imagerie du potentiel d'action dans le tissu nodal semblent montrer l'existence d'un retard abrupt à l'entrée du nœud auriculoventriculaire suivi d'une vitesse de conduction plus rapide (10 fois) à travers le nœud auriculoventriculaire (*step-delay*).

Les mécanismes exacts de la dépendance de la fréquence de la propagation de l'onde d'excitation à travers le nœud auriculoventriculaire et de sa modulation par les neurotransmetteurs restent méconnus. Ils sont probablement liés à la structure du nœud auriculoventriculaire, à la présence de cellules dont les propriétés électrophysiologiques diffèrent et au faible nombre de jonctions intercellulaires de type *gap*.

Deux types de cellules ont été individualisés dans le nœud auriculoventriculaire : les unes sont ovoïdes, les autres sont allongées. Non seulement leur morphologie diffère, mais leur résistance interne et la densité des courants ioniques ne sont pas identiques : la densité de I_f est forte dans les cellules ovoïdes mais celle de I_{Na} et I_{to} est faible et inversement dans les cellules allongées [37], ce qui leur confère des potentiels d'action différents.

Réseau de Purkinje

En cas de bloc auriculoventriculaire, le rythme d'échappement ventriculaire prend naissance dans les branches du faisceau de His ou dans le réseau de Purkinje. Le potentiel d'action de ces cellules est plus long, sa forme est proche de celle des cellules ventriculaires avec un plateau plus négatif (proche de 0 mV) du fait de la forte densité du courant I_{to}. Le potentiel de membrane diastolique maximal est plus négatif. L'activité spontanée de ces cellules est liée à la présence du courant I_f mais aussi d'un courant potassique I_{Kdd} activé par l'hyperpolarisation, de sens entrant, de cinétique lente, porté par les ions potassiques, bloqué par le césium et le baryum. La vitesse de conduction dans le réseau de Purkinje est très rapide, de l'ordre de 5 m/s.

■ Propagation de l'excitation

Propagation continue

Théorie du câble

La théorie du câble a été développée par Kelvin (W. Thomson) à partir des problèmes rencontrés par l'industrie télégraphique lors de l'installation du premier câble sous-marin. Les cellules cardiaques peuvent être assimilées à un câble sous-marin (Fig. 14), la membrane cellulaire étant la gaine du câble, le milieu intracellulaire le fil électrique conducteur et le liquide interstitiel l'équivalent du milieu marin conducteur externe. Le courant électrique circule principalement dans le sens longitudinal du câble (I_a) mais peut aussi traverser la gaine (I_m). Cette perte de courant le long de la gaine est dépendante de deux facteurs :

- la résistance interne du câble (r_i) qui est liée à la conductivité du milieu, la longueur et la section du câble ($r_i = \rho\ L/S$) ;
- la résistance de la gaine, c'est-à-dire de la membrane (r_m).

La perte de courant est d'autant plus faible que la résistance de la membrane est élevée et la résistance interne faible ; elle se traduit par une diminution exponentielle de l'amplitude du signal transmis. Dans le cas le plus simple d'une conduction unidirectionnelle (x), en un point x du câble le potentiel du signal est :

$$Vx = Vo\ e^{-x/\lambda}$$

où Vo est l'amplitude initiale du signal et λ la constante d'espace ou de longueur. Cette constante détermine la capacité du câble (ou de la cellule) à garder le signal et dépend des facteurs de diminution du signal mentionnés ci-dessus. Si on considère la résistance du milieu extracellulaire comme négligeable, $\lambda = \sqrt{(r_m/r_i)}$. Elle a des unités de longueur et varie selon

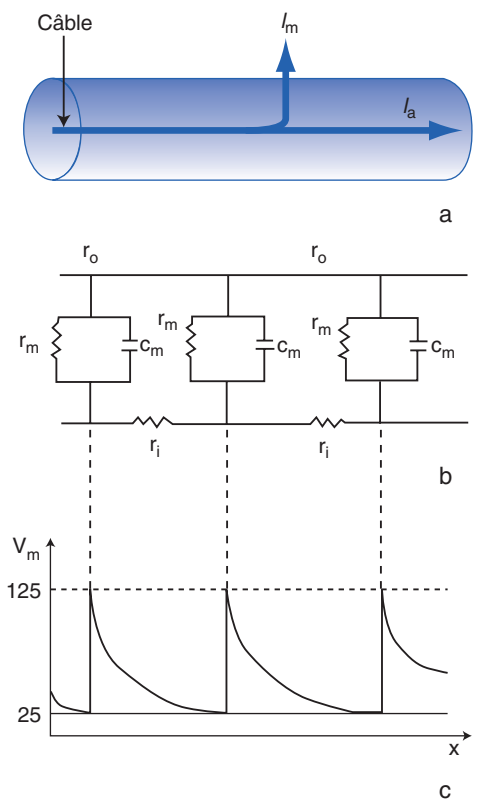

Figure 14. Théorie du câble. a : La propagation du courant dans un câble se fait dans le sens longitudinal (I_a) et dans le sens transversal à travers la gaine (I_m) ; b : circuit électrique équivalent à la membrane cellulaire (cf. texte) ; c : phénomène d'amplification (cf. texte).

le type cellulaire entre 0,5 et 2 mm. À cette distance, le signal diminue à 37 % de sa valeur initiale et à une distance égale à 3λ, le signal chuterait à 5 % de sa valeur initiale.

Le potentiel d'action constitue une solution pour les cellules excitables à la diminution exponentielle des signaux électriques. Ce signal tout ou rien a toujours la même amplitude le long de la cellule. Il existe un facteur qui garantit le rétablissement du potentiel d'action en chaque point de la membrane. En effet, la réponse de la cellule est beaucoup plus forte que la réponse attendue puisque pour une stimulation de 25 mV permettant d'atteindre le potentiel seuil de la cellule, la réponse est un potentiel d'action dont l'amplitude est de 125 mV, soit un coefficient d'amplification de 5. La propagation est alors non décrémentielle (Fig. 14).

Les caractéristiques d'un signal électrique dans un câble ne sont pas seulement déformées dans l'espace, mais aussi dans le temps. En effet, la gaine du câble représente un diélectrique non conducteur enfermé entre deux milieux conducteurs. Cette configuration correspond électriquement à celle d'un condensateur de plaques parallèles. Dans la cellule, le diélectrique est la membrane et les deux « plaques » du condensateur les milieux extra- et intracellulaires. La capacité est la propriété que possèdent les condensateurs d'accumuler des charges électriques. La capacité des membranes biologiques (c_m) est remarquablement constante, de l'ordre de 1µF par cm^2 de membrane, à tel point que la détermination de la capacité membranaire est utilisée pour estimer la surface de membrane cellulaire.

L'existence d'une capacité membranaire, et donc d'une accumulation des charges électriques, impose un retard à tout signal électrique qui se propage le long de la membrane. Une partie du courant propagé étant utilisée pour charger la capacité, le signal est ralenti. La vitesse de conduction du potentiel d'action dépend alors de la capacité membranaire et par conséquent de la surface de membrane à parcourir. Ainsi les zones de la cellule riches en membrane (repliements, tubules transverses) ralentissent davantage la propagation. De plus, la vitesse de conduction de l'onde de dépolarisation est dépendante de facteurs anatomiques dont le rapport r_m/r_i représente le nombre de *gap jonctions*.

Le montage électrique équivalent à l'unité de longueur de la membrane (Fig. 14) comprend donc un condensateur représentant la capacité de la membrane en parallèle avec une résistance (r_m), variable dans le temps et selon le voltage, correspondant aux voies de passage pour les ions. Dans une reconstruction électrique d'un segment de la cellule, ces unités de membrane sont reliées par deux résistances constantes (r_o et r_i) à rattacher aux milieux extracellulaire et intracellulaire respectivement. La valeur de r_o est souvent faible et négligeable. Les propriétés passives du câble (r_o, r_i, c_m) déterminent la vitesse de conduction et les courants locaux à l'origine de la propagation du potentiel d'action.

Courants locaux

La différence de potentiel entre la zone myocardique excitée et la zone myocardique au repos adjacente entraîne des mouvements ioniques producteurs de courants locaux de part et d'autre de la membrane cellulaire (Fig. 15). Ces courants locaux tendent à dépolariser la membrane cellulaire au repos jusqu'au potentiel seuil du potentiel d'action. Ceci correspond au point de potentiel où l'augmentation des conductances dépolarisantes (ouverture des canaux ioniques sodiques et calciques) dépasse les conductances hyperpolarisantes (potassiques, chlorure) de repos. Un nouveau potentiel d'action est ainsi déclenché dans la zone myocardique initialement au repos. La répétition du phénomène de proche en proche est à l'origine de l'onde de dépolarisation (excitation) qui traverse le myocarde. Le retour en arrière du potentiel d'action par ce même mécanisme est empêché par l'existence d'une période réfractaire dans la zone de départ du potentiel d'action. La vitesse de conduction de l'onde de dépolarisation est directement liée à l'intensité des courants locaux proportionnelle à :

- l'amplitude du potentiel d'action (différence de potentiel entre la zone excitée et la zone au repos) ;

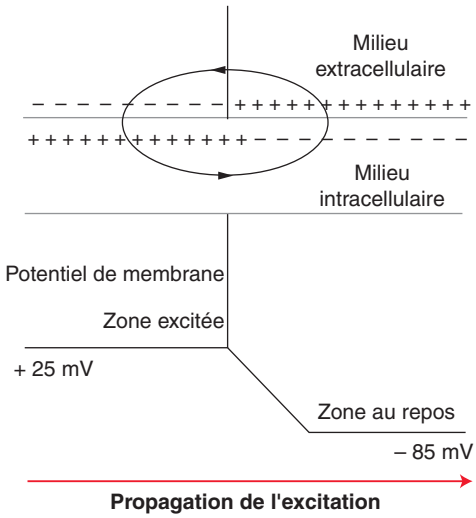

Figure 15. Courants locaux et propagation de l'excitation. La différence de potentiel entre la zone excitée et la zone au repos crée des courants électriques locaux (flèche rouge). Ceux-ci dépolarisent la zone au repos jusqu'au potentiel seuil du potentiel d'action. Les courants locaux ne peuvent diffuser dans le sens opposé, la zone étant inexcitable (période réfractaire).

- la variation du potentiel en fonction du temps $(dV/dt)_{max}$ déterminée par l'ouverture des canaux sodiques (I_{Na}) ;
- au potentiel de membrane de repos ; moins le potentiel de repos est négatif moins la vitesse de conduction est grande car des canaux sodiques sont inactivés et indisponibles pour générer un nouveau potentiel d'action. Expérimentalement, si on augmente progressivement sur fibre de Purkinje la concentration de potassium dans le milieu externe, on observe une dépolarisation de la membrane et une diminution de la vitesse de conduction dans la fibre.

Propagation discontinue - Anisotropie

Cependant, la structure myocardique est loin d'être homogène tant au niveau tissulaire que cellulaire. L'onde d'excitation ne se propage donc pas uniquement dans l'axe longitudinal des fibres myocardiques mais dans un système discontinu complexe à trois dimensions. Des différences de vitesse de conduction existent selon l'orientation de l'onde d'excitation par rapport aux fibres myocardiques et définissent l'anisotropie : la vitesse de conduction de l'influx électrique propagé dans le sens longitudinal des fibres myocardiques est supérieure à la vitesse de conduction de l'influx électrique propagé dans le sens transversal des fibres myocardiques. Le ratio des vitesses de conduction varie d'une région myocardique à l'autre : par exemple le ratio d'anisotropie ($V_{longitudinale}/V_{transversale}$) est de 3 dans le ventricule gauche et 10 dans les oreillettes.

Les obstacles anatomiques, la géométrie des cellules, les connexions intercellulaires (jonctions de type *gap*) et la distribution des canaux ioniques le long de la membrane cellulaire sont autant d'éléments qui participent à l'hétérogénéité de la conduction dans le myocarde. Les dénominateurs communs à cette hétérogénéité macroscopique et cellulaire sont la dispersion des courants locaux et l'anisotropie.

Obstacles anatomiques

Ces obstacles sont nombreux tels que l'architecture trabéculaire des oreillettes, les appareils valvulaires mais aussi le tissu conjonctif séparant les fibres myocardiques, l'orientation différente des fibres myocardiques. Si les courants locaux sont insuffisants pour déclencher un potentiel d'action de l'autre côté d'un de ces obstacles, l'onde d'excitation est donc contrainte de les contourner, de changer de direction et de modifier sa vitesse de propagation. Alors que dans une structure linéaire à une seule dimension telle qu'un câble, le courant I_{Na} responsable de la variation brutale de potentiel lors de l'initiation du potentiel d'action est l'élément essentiel de la vitesse de

Tableau 1.
Hétérogénéité de distribution des *gap jonctions* dans le myocarde.

	Ventricule gauche	Crista terminalis	Nœud sinusal
Nombre de cellules connectées à chaque myocyte	11,3 ± 2,2	6,4 ± 1,7	4,8 ± 0,7
Types de connexion			
- bout à bout (%)	50	80	12
- côté par côté (%)	50	20	14
Vitesse de conduction (m/s)	0,6 - 0,7	1	< 0,03

Tableau 2.
Caractéristiques biophysiques des *gap jonctions* selon la nature de la connexine.

	Cx 40	Cx 43	Cx 45	Cx 30.2
Conductance (pS)	121 ou 158	45 à 100	29	9
Sensibilité au voltage	oui	faible	oui	
Sélectivité aux ions	cations	anions et cations	cations	
Sensibilité (Ca)i	non	oui	non	
Sensibilité AMPc	oui	-	non	
pHi	-	oui	-	

Cx : connexine ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique.

conduction ($\theta^2 = dV/dt_{max}$), dans une structure tridimensionnelle et discontinue, le courant $I_{Ca,\ L}$ participe de façon importante à la propagation de l'onde d'excitation [38].

Jonctions de type « gap »

Les *gap jonctions* sont avec les desmosomes et les fascia adherens des jonctions intercellulaires situées dans le disque intercalaire. Les *gap jonctions* permettent la transmission de l'influx électrique d'une cellule à l'autre. Chaque cellule étant isolée par sa membrane cellulaire assimilée à une bicouche lipidique, les *gap jonctions* assurent le couplage électrique intercellulaire. Il existe une relation directe entre la résistance interne et la résistance jonctionnelle ($r_{interne} = r_{cytoplasme} + r_{jonctionnelle}$). Leur rôle dans la propagation de l'onde d'excitation a été confirmé par l'analyse de modèles expérimentaux avec délétion de gènes [39, 40].

La disposition des *gap jonctions* le long de la membrane cellulaire n'est pas régulière et uniforme, assurant une jonction cellulaire de type « bout à bout » ou de type « côté par côté ». Leur distribution hétérogène sur la surface de la membrane assure un couplage électrique intercellulaire complexe tridimensionnel avec une vitesse de propagation dépendante du nombre et du type de *gap jonction* (Tableau 1).

Les *gap jonctions* sont des structures canalaires constituées de deux hémistructures hexamériques (appelées connexons) elles-mêmes formées de six protéines transmembranaires appelées connexines (Cx). Ces canaux perméables aux ions et aux petites molécules (PM < 1 kDa) ont une conductance, en général élevée, une sélectivité ionique et une sensibilité au voltage dépendante de la nature de la connexine et de l'homotypie ou de l'hétérotypie du canal (Tableau 2).

Les Cx forment une famille [41] de quatorze protéines transmembranaires dont quatre sont exprimées dans les cardiomyocytes : la Cx 30.2, Cx 40, Cx 43 et Cx 45 [42]. Une cinquième connexine, Cx 37, est exprimée dans le cœur mais uniquement dans les cellules endothéliales vasculaires et endocardiques et n'intervient pas dans la propagation de l'influx électrique. Là encore, la distribution des connexines dans le myocarde est très hétérogène ; un patron d'expression a été identifié pour chaque Cx [43] : chez l'homme, Cx 43 est la plus abondante, présente dans tout le myocarde sauf le tissu nodal à l'inverse de Cx 40 qui est absente du myocarde ventriculaire mais présente dans le tissu nodal et auriculaire et Cx 45 qui est exprimée faiblement dans tout le myocarde sauf dans le tissu de conduction [39]. La Cx 30.2 est exprimée dans le tissu nodal, le faisceau de His et ses branches. La conductance des *gap jonctions* dépend de la nature de la ou des connexine(s) qui les composent (Tableau 2), et de leur modulation par le pH intracellulaire et par les seconds messagers tels que AMPc et le calcium intracellulaire [44]. La vitesse de conduction dans le myocarde varie donc avec l'expression myocardique des connexines. L'altération de l'expression de l'une des connexines cardiaques est susceptible d'induire des troubles de la conduction [40]. Ainsi un déficit en Cx 40 chez des souris Cx 40 +/– est associé à des troubles conductifs sinoauriculaire et auriculoventriculaire ; le déficit partiel en Cx 43 chez des souris hétérozygotes Cx 43 +/– entraîne inconstamment une diminution de la vitesse de conduction dans les ventricules avec élargissement des complexes QRS. Des facteurs transcriptionnels tels que Nk.x2.5 et Tbx5 qui interfèrent dans la régulation de la transcription des gènes des Cx peuvent être responsables de troubles conductifs cardiaques. Ainsi des mutations de ces facteurs entraînent un défaut d'expression de Cx 40 et Cx 43 associé à des troubles conductifs.

Au total, la conduction intracardiaque dépend de la taille, de la forme et de l'orientation des myocytes ; du nombre, de la taille et de la distribution spatiale des *gap jonctions* ainsi que du patron d'expression des Cx dans le myocarde et de leur état de modulation par le milieu intracellulaire. La variabilité de chacun de ces paramètres participe à la discontinuité de la conduction intracardiaque et à l'anisotropie. Cette discontinuité sera exagérée en situation pathologique du fait de la présence de fibrose, du remodelage cardiaque mais aussi suite à une augmentation du collagène interstitiel comme cela est observé durant le veillissement [45]. Les études visant à reproduire la propagation de l'excitation dans le myocarde par simulation et modélisation devront tenir compte de cette hétérogénéité [39].

■ Apports de la biologie et génétique moléculaires à l'électrophysiologie cardiaque

La biologie et la génétique moléculaire sont très utiles à la connaissance de la structure des canaux ioniques et à l'identification des gènes codant les protéines-canal. Elles ont ainsi montré qu'il s'agissait de glycoprotéines formées de plusieurs sous-unités dont nous avons vu rapidement la structure lors de la description des courants transmembranaires et qu'il existait une grande diversité de ces canaux ioniques au sein d'une même famille (Tableau 3). Après avoir déterminer les gènes codant les protéines-canal (Tableau 3), des acides désoxyribonucléiques (ADN) recombinants contenant les séquences d'ADN des canaux ioniques (clones) ont été produits et appliqués aux modèles d'expression fonctionnelle. Le clone est injecté dans des cellules hôtes (ovocytes de Xenope, lignées cellulaires de mammifères par exemple) qui réexpriment la protéine-canal.

Tableau 3.
Gènes codant pour les principaux canaux ioniques cardiaques et syndromes électrocardiographiques associés.

Canaux	Courants ioniques	Gènes	Syndromes congénitaux
Sodiques	I_{Na}	*Nav1.5*, *SCN5A*	LQT3, Brugada, BAV
Calciques	$I_{Ca,L}$	*Cav1.2*, *CACNA1C*	LQT8, Timothy syndrome
	$I_{Ca,T}$	*Cav3.2*, *Cav3.1* (*α1G*)	Inconnu
Potassiques	I_{Ks}	*KvLQT1* ou *KCNQ1*	LQT1 et JLN, SQTS2
		minK, *KCNE1*	LQT5
	I_{Kr}	*KCNH2* ou *HERG*	LQT2, SQTS1
		MiRP, *KCNE2*	LQT6
	I_{Kto}	*KCND* (*Kv1.4*, *Kv4.2/4.3*)	Inconnu
	I_{Kur}	*Kv1.2/1.5*, *Kv2.1*	Inconnu
	I_{K1}	*Kir* (*2,3,6*), *KCNJ2*	LQT7, SQTS3
	$I_{Kplateau}$	*GIRK*, *Kir* + *SUR*	Inconnu
	$I_{K\ ATP/Ach}$		Inconnu
Pacemaker	I_f	*HCN4*	Déficience sinusale

BAV : bloc auriculoventriculaire ; JLN : syndrome de Jervell et Lange-Nielsen ; LQT : QT long ; SQTS : syndrome QT court.

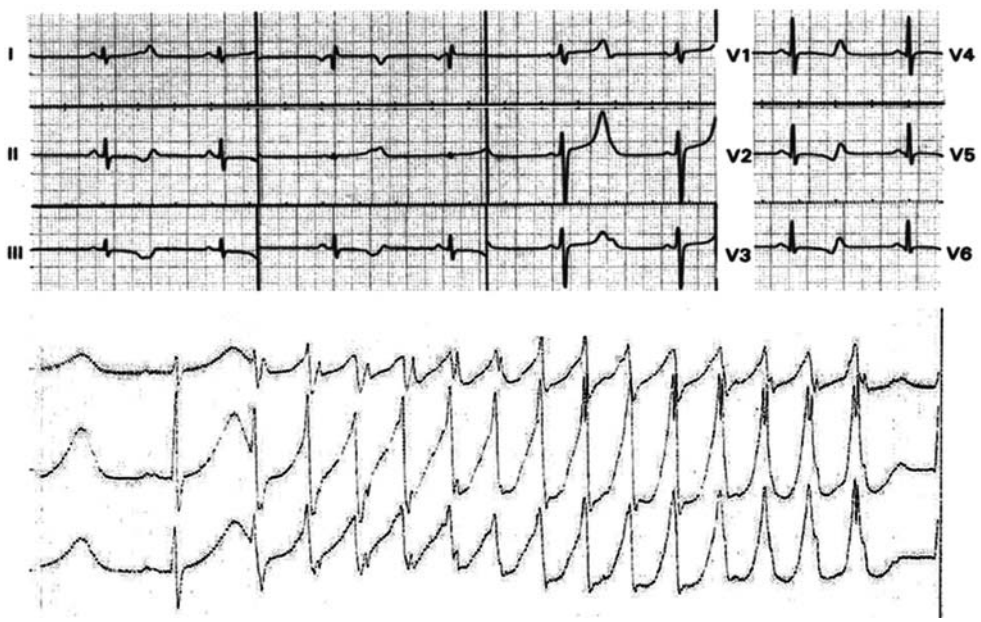

Figure 16. Syndromes du QT long. En haut, l'intervalle QT est allongé (600 ms) chez une patiente ayant un syndrome du QT long congénital de type LQT3. En bas, survenue d'une torsade de pointe.

Une étude fonctionnelle précise des canaux est ainsi réalisable dans la cellule hôte. De plus, la construction de canaux chimériques autorise une véritable dissection de la relation entre les structures du canal et ses fonctions (pore, sélectivité, voltage sensor, récepteurs aux modulateurs, etc.).

Parallèlement à ces travaux expérimentaux, l'identification des gènes responsables de certains syndromes électrocardiographiques et arythmies a été possible grâce à l'analyse de grandes familles porteuses de la maladie. Cette méthode stratégique (génétique inverse) consiste à localiser un locus avec des marqueurs polymorphes puis à identifier le gène à l'aide de gènes candidats par exemple (souvent connus des travaux expérimentaux). La recherche de mutations sur le gène identifié est alors possible. La mutation peut être responsable d'un gain de fonction de la protéine-canal ou à l'inverse d'une perte de fonction. Le syndrome du QT long congénital (Fig. 16) associé à des torsades de pointe a fait l'objet de nombreux travaux qui ont montré que plusieurs gènes et plusieurs mutations étaient en cause dans ce syndrome (Tableau 3).

Un même canal peut être ainsi impliqué dans des syndromes cliniques très différents : par exemple le canal du courant I_{Ks} est impliqué dans le syndrome du QT long (perte de fonction) et le syndrome du QT court (gain de fonction) (Fig. 17). Différents canaux sont ainsi responsables du même syndrome mais un même canal peut être impliqué dans plusieurs syndromes. C'est ainsi que le canal sodique est impliqué dans le syndrome du QT long congénital LQT3, le syndrome de Brugada (Fig. 16, 18) et des troubles conductifs auriculoventriculaires familiaux [46, 47].

■ Conclusion

L'activité électrique cardiaque telle qu'elle est enregistrée par l'électrocardiogramme standard résulte d'une cascade de mouvements ioniques transmembranaires grâce à des structures protéiques spécialisées, les canaux ioniques. La connaissance des propriétés biophysiques puis de la structure moléculaire de ces canaux ioniques et des gènes codant leurs protéines suggère et démontre leurs implications dans de nombreuses affections cardiovasculaires. Le développement de l'électrophysiologiecardiaque couplée aux méthodes de biologie moléculaire et de génétique permettra la reconnaissance de nouvelles cibles thérapeutiques.

Remerciements : Nous remercions J.-Y. Le Guennec pour la réalisation des simulations à l'aide du logiciel OxSoft Heart V4.8 et le prêt de la Figure 9 ainsi que C. Malécot pour l'enregistrement du potentiel d'action de la Figure 4.

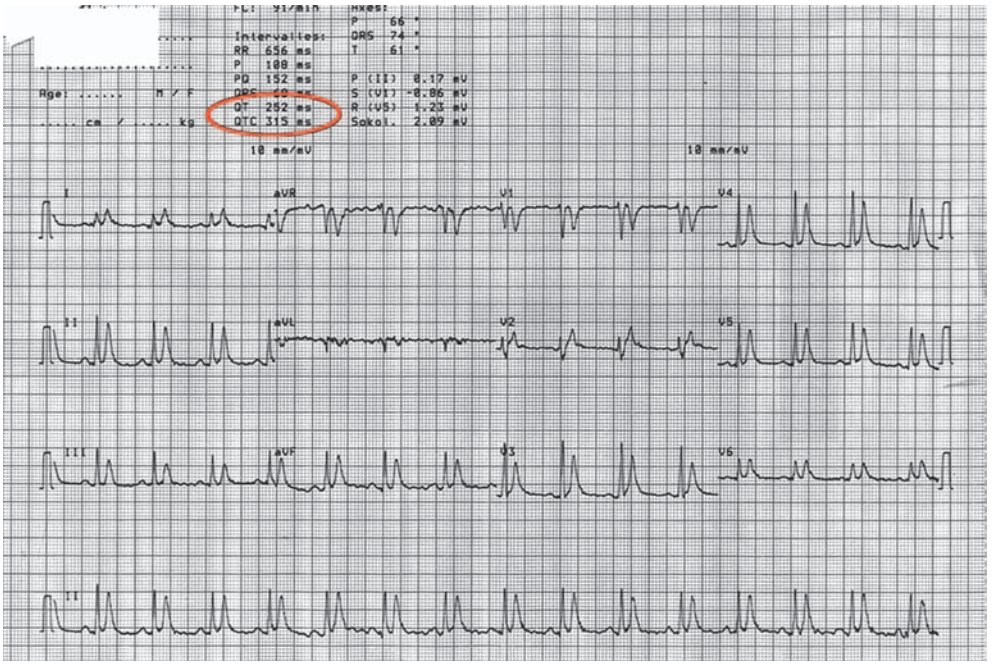

Figure 17. Électrocardiogramme montrant un aspect typique du QT court. L'intervalle QT est court (250 ms) chez un patient ayant fait une mort subite.

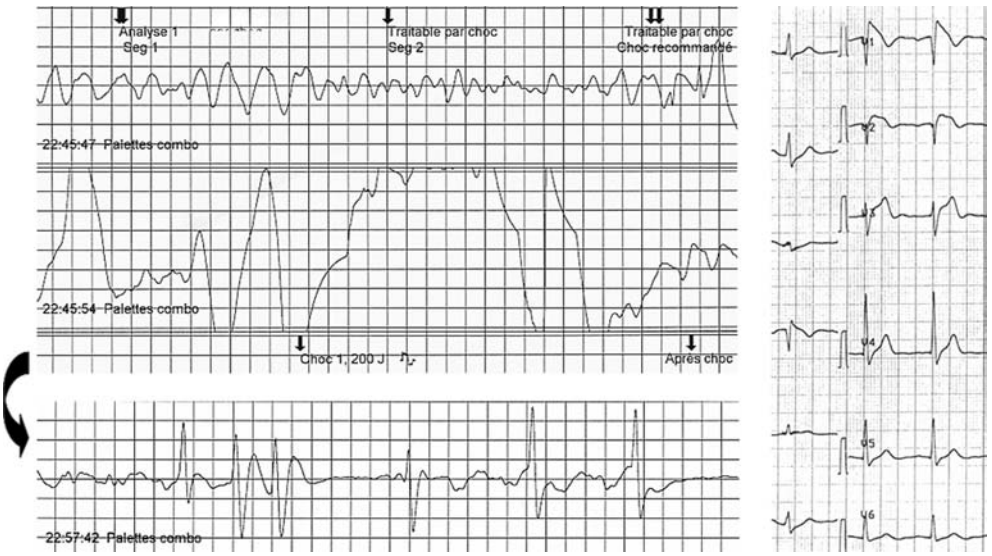

Figure 18. Syndrome de Brugada. À gauche, fibrillation ventriculaire enregistrée par le défibrillateur semi-automatique chez un patient porteur d'un syndrome de Brugada. À droite, sur l'électrocardiogramme, aspect de bloc de branche droit peu marqué, sus-décalage du segment ST net dans les dérivations précordiales V1 et V2 et onde T négative.

Références

[1] Purves RD. *Microelectrode methods for intracellular recording and ionophoresi*. London: Academic Press Limited; 1991 (12p).

[2] Franz MR. Monophasic action potentials recorded by contact electrode method: genesis, measurements, and interpretation. In: Franz MR, editor. *Monophasic action potential. Bridging cell and bedside*. Armonk: Futura Publishing Company; 2000. p. 19-45.

[3] Libbus I, Laurita KR, Rosenbaum DS. High-resolution measurement of ventricular repolarization using voltage-sensitive dyes. In: Franz MR, editor. *Monophasic action potential. Bridging cell and bedside*. Armonk: Futura Publishing Company; 2000. p. 291-306.

[4] Hammill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell free membrane patches. *Pflugers Arch* 1981;**391**:85-100.

[5] Sauvé R. Le patch clamp : une nouvelle façon de voir les canaux ioniques. *Med Sci (Paris)* 1987;**3**:538-45.

[6] Balser JR. Structure and function of the cardiac sodium channels. *Cardiovasc Res* 1999;**42**:327-38.

[7] Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovasc Res* 1999;**42**:339-60.

[8] Richard S, Lorente P, Nargeot J. Les hauts et les bas des courants calciques dans le développement de l'insuffisance cardiaque et le paradoxe des stratégies thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 1999;**15**: 329-37.

[9] Varadi G, Mori Y, Mikala G, Schwartz A. Molecular determinants of Ca^{2+} channel function and drug interaction. *Trends Pharmacol Sci* 1995;**16**:43-9.

[10] Lipp P, Bootman MD. The physiology and molecular biology of cardiac Na/Ca exchange. In: Zipes D, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 41-51.

[11] Philipson KD, Nicoll DA. Sodium-calcium exchange: a molecular perspective. *Annu Rev Physiol* 2000;**62**:111-33.

[12] Fujioka Y, Komeda M, Matsuoka S. Stoichiometry of Na^{+}-Ca^{2+} exchange in inside out patches excised from guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol* 2000;**523**:339-51.

[13] Pongs O. Molecular biology of voltage-dependent potassium channels. *Physiol Rev* 1992;**72**(suppl4):S69-S88.

[14] Tempel BL, Papazian DM, Schwartz TL, Jan YN, Jan LY. Sequence of a probable potassium channel component encoded at Shaker locus of Drosophilia. *Science* 1987;**237**:770-5.